Aus der Universitätsfrauenklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Roemer)

Vergleichende Retraktionsuntersuchungen bei Schwangeren und Neugeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH ENSSLEN
aus Tatar-Bunar

7229

Tübingen 1962

Aus der Universitätsfrauenklinik Tübingen
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Roemer)

Vergleichende Retraktionsuntersuchungen bei Schwangeren und Neugeborenen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ULRICH ENSSLEN
aus Tatar-Bunar

Tübingen 1962

Dekan: Prof. Dr. K. Brecht

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Roemer / Prof. Dr. F.K. Beller
2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Heni

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 2
Aus dem Schrifttum	3 - 24
I. Faktoren, welche die Retraktion beeinflussen	3
II. Vorstellungen über den Mechanismus der Retraktion	11
III. Klinische Bedeutung der Retraktion	18
IV. Allgemeine Methodik bei Retraktionsuntersuchungen	21
Eigene Untersuchungen	25 - 59
I. Beschreibung der Methoden	25
1. Methode nach Hirschboeck, Matis, Gross	25
2. Methoden nach Fonio (Längenmessung, Kügelchenmethode) und nach Jürgens	27
3. Methode nach Bayerle, Marx und Hell..	33
II. Ergebnisse und Auswertung	35
Diskussion	48 - 60
I. Zur Methodik	48
II. Zu unseren Ergebnissen.....	54
Zusammenfassung	61 - 62
Literaturverzeichnis	63 - 65

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0040

Einleitung

"Entnimmt man einem Menschen oder Tier Blut, so kommt es normalerweise z.B. in vitro zur Gerinnung dieses extravasierten Blutes, d.h. das Blut geht innerhalb einer von verschiedenen Faktoren beeinflußten Zeit aus dem flüssigen in den halbfesten Zustand über. Sofern die Gerinnung in einem Glasgefäß zustandekommt, erscheint zunächst das ganze Blutvolumen homogen erstarrt.

Innerhalb weniger Stunden verändert sich dann das Bild: der Blutkuchen löst sich von der Glaswandung und schrumpft mehr und mehr in sich zusammen, während normalerweise gleichzeitig klares, hellgelbes Serum aus dem schrumpfenden Gerinnsel austritt und den Raum zwischen Gerinnsel und der Glaswand ausfüllt" (M a r x (28)).

Dieser Schrumpfungsprozeß ist die Retraktion. Man bezeichnet sie als die dritte Phase der Blutgerinnung, obwohl sie sich erst an die eigentliche Gerinnung - den Übergang des Blutes aus dem flüssigen in den gelförmigen Zustand - anschließt und in ihrem Wesen etwas anderes darstellt (B e n t h a u s), nämlich einen Bewegungsvorgang. (Ursprünglich sprach man allgemein von "Kontraktion". Als S c h k l a r e w s k i im Jahre 1868 das Phänomen unter dem Mikroskop untersuchte, fand er, daß das Gerinnsel sich von der Glaswand zurückzog ("retrahierte"). Seit dieser Zeit trat der Ausdruck "Retraktion" an die Stelle der älteren Bezeichnung).

Betrachtet man die Verhältnisse unter Bedingungen, die feinere Unterscheidungen zulassen (beispielsweise im Plasma), so kann man erkennen, daß die Retraktion schon viel früher als oben angegeben beginnt, nach D e u t s c h (12) etwa 15 - 30 Min., nach B e n t h a u s (5) sogar schon 12 - 13 Min. nach erfolgter Gerinnung. Der Vorgang ist nach 2 - 3 Stunden fast vollkommen und nach 6 Stunden vollendet (D e u t s c h (12),

B e n t h a u s (5)). (Bei Besprechung der Methode nach F o n i o wird sich zeigen, daß ein Schrumpfen des Plasmagerinnsels schon nach einer Stunde nicht mehr meßbar ist.)

Eine kürzlich von H. H a r t e r t (21) veröffentlichte Untersuchungsmethode ermöglicht es, den Retraktionsbeginn exakter als bisher festzulegen. H. H a r t e r t konnte nachweisen, daß die Retraktion fast unmittelbar nach vollendeter Gerinnung einsetzt. Der Vorgang erreicht schließlich ein Maximum, und danach verringern sich die Kräfte wieder, was auch B a y e r l e , M a r x und H e l l (1) bestätigen.

Gewöhnlich verändert sich ein Gerinnsel, wenn der Endwert der Retraktion erreicht ist, auch nach vielen Stunden nicht. Mitunter aber kommt es nach Abschluß der Gerinnung zur Wiederauflösung des Gerinnsels, zur Fibrinolyse.

Die dritte Phase der Blutgerinnung hat im Vergleich zu den beiden ersten Phasen, zu deren Erforschung sehr viel gearbeitet worden ist, erstaunlich wenig Beachtung gefunden (B u d t z - O l s e n (11), B e n t h a u s (5)). Bislang war die Retraktion vorwiegend von theoretischem Interesse. Seit der Einführung der Antikoagulantientherapie bei Thrombose und Embolie hat das Studium der Retraktion auch für die Praxis Bedeutung erlangt (B u d t z - O l s e n).

Es ist verständlich, daß die Gerinnungsverhältnisse bei Schwangeren und Neugeborenen weniger eingehend untersucht worden sind als diejenigen normaler Erwachsener, da die Gerinnungsphysiologie in der Hauptsache von Physiologen und Internisten erforscht wird. Es hat sich jedoch gezeigt, daß in der Schwangerschaft und beim Neugeborenen physiologische Grenzwerte bestehen, deren Festlegung das gesamte Gebiet befruchten können (B e l l e r). So gewinnt die Frage zunehmend an Interesse, welche Abweichungen von diesen "Normalwerten" bei Schwangeren und Neugeborenen bestehen.

Es soll Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, durch die Festlegung der Retraktionswerte einen Beitrag zur Klärung dieser Frage zu leisten.

Aus dem Schrifttum

I.

Faktoren, welche die Retraktion beeinflussen

Conleys Untersuchungen im gereinigten System sollten alle Elemente ausschalten, die für den Vorgang selbst nicht unbedingt erforderlich sind. Es zeigte sich, daß Fibrin, welches durch Zusatz von Thrombin aus Fibrinogen entstanden war, gar keine oder eine unbedeutende Retraktion aufweist, wenn a) gewaschene Thrombozyten und b) eine kleine Menge Serum zum Gerinnungsansatz hinzugefügt worden sind, eine Beobachtung, die durch Budtz-Olsen (11) bestätigt wurde. Das Serum kann durch gewisse im Blute nicht vorhandene Substanzen ersetzt werden. Die Retraktion ist normal, wenn man gereinigtes Prothrombin, Calcium, Thrombozyten und Fibrinogen mischt. (Dabei ist es allerdings nach Deutsch (12) fraglich, ob hierbei das Prothrombin selbst zur Wirkung kommt und nicht eine durch dieses in das System eingebrachte Verunreinigung.) Quick konnte eine Retraktion auch ohne Serumzusatz auslösen.

Soweit es in unserem Zusammenhang von Interesse ist, wollen wir auf die wichtigsten Faktoren eingehen, welche die Retraktion beeinflussen.

Fibrin: Da die Retraktion an der gebildeten Fibrinstruktur abläuft, muß das Fibrin selbst von Einfluß auf den Prozeß sein. Es kann heute als gesichert gelten, daß dies sowohl für die Beschaffenheit als auch für die Menge zutrifft. "Blut, das Drucken von 1000 - 2000 Atmosphären ausgesetzt war, retrahiert sich nicht mehr nach Ablassen des Druckes" (Deutsch (12)). Über die Beziehung von Fibrinogenmenge und Retraktion stellte u.a. auch Budtz-Olsen Untersuchungen an; er zeigte, daß innerhalb gewisser Grenzen das Ausmaß der Retraktion umgekehrt proportional ist der Fibrinogen- (oder Fibrin-)konzen-

tration pro Volumeinheit. Zum gleichen Ergebnis kommt Deutsch: "Vermehrung des Fibrinogens hemmt sie (die Retraktion), bei Werten über 660 mg% fehlt sie". Still, Quick und Hussey, Ellicott und Conley (bei Bucher (10)) sowie Opitz und Schober (bei Benthaus (5)) bestätigen diese Retraktionshemmung bei hohen Fibrinogenkonzentrationen. Die untere Grenze für eine normale Retraktion liegt nach Bucher (10) bei 50 mg% Fibrinogen.

Thrombozyten: Retraktion und Thrombozytenkonzentration sind einander direkt proportional, wie dies Macfarlane zumindest für Thrombozytenzahlen unter 100 000 pro mm^3 nachwies. "Sinkt die Zahl der Thrombozyten unter 100 000 pro mm^3, so kann die Retraktion gestört sein; bei Absinken unter 30 000 fehlt sie meist... bei niederen Thrombozytenzahlen ist die Retraktion ungefähr dem Logarithmus der Thrombozytenzahl proportional, während bei hohen Zahlen diese kaum einen Einfluß auf die Retraktion hat" (Deutsch). Auch Quick, Hartmann und Conley, Øllgaard u.a. (10) fanden, daß die Retraktion bei 100 000 Thrombozyten pro Kubikmillimeter ihren Normalwert erreicht; bei weniger als 20 000 Thrombozyten bleibe sie in der Regel vollständig aus. Still ist der Ansicht, daß nicht die absolute Anzahl, sondern nur die adhäsionsfähigen Plättchen maßgebend sind; die Mindestzahl für eine normale Retraktion betrage 30 000 Thrombozyten pro cmm

Die Beziehung von Plättchenzahl und Retraktilität ist aber keinesfalls in allen Einzelheiten geklärt. Denn nach Splenectomie, die meist von einem Thrombozytenanstieg von 500 000 bis 1 Million, manchmal von mehreren Millionen gefolgt ist, sollte man eine besonders augenfällige Thromboseneigung erwarten (wie Drake seinerzeit auch postulierte); überraschenderweise tritt jedoch gewöhnlich das Gegenteil, nämlich eine schwere, lebensbedrohliche haemorrhagische Diathese auf (Koller und Bounameaux (24), Gross und Proll (19), Chevalier).

Neben der Anzahl der Blutplättchen spielt deren Funktion eine Rolle. Blutungszuständen, die sich leicht aus einer Thrombozytenverminderung erklären lassen (Thrombopenien), stehen solche gegenüber, denen eine mangelhafte Thrombozytenfunktion zugrundeliegt (Thrombopathien, Thrombasthenien).

Von älteren Autoren (H o w e l l , R o s k a m , L a m p e r t, W o l p e r s und R u s k a) wurde die Frage ventiliert, ob die Thrombozyten nicht lediglich als Kristallisationszentren wirkten (nach B u c h e r (10)). Diese Frage kann heute mit Sicherheit verneint werden, denn die Plättchen können durch andere Teilchen gleicher Größe, zum Beispiel Glas, Talkum, Tierkohle, Infusorienerde, nicht ersetzt werden (W e r n e r , H. H a r t e r t (10), B e n t h a u s (5)).

Im Laufe der weiteren Forschungen wurden mehrere Fermente beschrieben, die angeblich von den Thrombozyten in der dritten Phase der Blutgerinnung abgegeben werden:

1. Retraktozym nach G l a n z m a n n . Der Autor ist der Ansicht, daß dieses Ferment die Retraktion auslöst. Ein Beweis für die Existenz dieses Stoffes konnte bis heute aber nicht erbracht werden (D e u t s c h).

2. Thromboglutin nach H a r t e r t . Das Ferment verändert das in der Nähe (der Thrombozyten) gelegene Fibrin so, daß es in das Granulomer (s.u.) hineingezogen werden kann (D e u t s c h). Auch das Fibrin eines thrombozytenfreien Thrombus wird in gleicher Weise beeinflußt.

3. S - Protein nach L ü s c h e r . Dieser Faktor konnte isoliert werden und erwies sich als ein Eiweißkörper, der wie ein α-Globulin wandert. Er ist besonders in nicht siliconisierten Glasgefäßen sehr labil. Zusammen mit Thrombin bildet das S - Protein eine Gallerte, in der es zu Faserbildung kommt. L ü s c h e r vertritt die Ansicht, daß das retraktile Material in Form von Pseudopodien von den Thrombozyten abgegeben wird (nach D e u t s c h).

4. Clottable factor der S e e g e r sschen Schule, Nach D e u t s c h dürfte dieser Faktor mit dem eben aufgeführten S - Protein identisch sein.

F o n i o gelang die Trennung der Plättchen in zwei Strukturelemente, das Hyalomer und das Granulomer, mittels Ultraschalleinwirkung (14; 17). Eine Retraktion ließ sich nach seinen Angaben durch Zusatz des Hyalomers allein ebenso gut auslösen wie mit intakten Plättchen, nicht aber durch Zusatz des Granulomers. Gegen die Folgerung F o n i o s , daß nur dem Hyalomer eine retraktionsauslösende Wirkung zukomme, wurde von anderer Seite der Einwand geltend gemacht, daß die zugesetzte Hyalomersuspension stets noch genügend intakte Thrombozyten enthalten habe, die in Wirklichkeit für die Auslösung der Retraktion verantwortlich gewesen seien.

Dennoch hat sich die Anschauung F o n i o s weitgehend durchgesetzt. Es ist daher die Vorstellung gerechtfertigt, daß die oben genannten Fermente im Hyalomer enthalten sind.

Prothrombin-Thrombin: Auch hinsichtlich des Einflusses von Thrombin auf die Retraktion sind die Angaben der Literatur nicht einheitlich. Nach gewissen Autoren ist Thrombin nicht nur in der Lage, den Polymerisationsvorgang von Fibrinogen zu Fibrin in der zweiten Phase der Blutgerinnung zu katalysieren, denn diese Untersucher glauben, auch einen Einfluß auf die Retraktion gefunden zu haben, so J ü r g e n s und S t u d e r im Sinne einer Förderung. Q u i c k und H u s s e y stellten bei Untersuchungen im gereinigten System (bei Verwendung von Fibrinogen, gewaschenen Thrombozyten und Thrombin allein) sogar eine direkte Proportionalität zwischen verwandter Thrombinmenge und Retraktion fest (nach B u c h e r (10)). B o u n a m e a u x (8;9) beobachtete bei mikroskopischen Untersuchungen eine Zusammenballung der Plättchen unter Thrombineinwirkung, eine Erscheinung, die als visköse Metamorphose bezeichnet wird und die von E b e r t h und S c h i m m e l b u s c h schon vor 50 Jahren postuliert wurde. O w r e n hält es für sehr wahrscheinlich, daß sowohl die Geschwindigkeit der Thrombinbildung als auch die Thrombinmenge die Retraktion beeinflussen.

Bei eigenen Versuchen nach der Methode von F o n i o konnten wir selbst eine gesteigerte Retraktion bei Zugabe von

Thrombin beobachten. Es handelte sich aber um Blut mit einer Retraktionsstörung.

Auch B e n t h a u s (5) konnte sich an Hand eigener experimenteller Untersuchungen davon überzeugen, daß die Retraktion sich durch Thrombin beschleunigen läßt, jedoch nur, wenn das Ferment bei noch ablaufender Blutgerinnung (d.h. in der ersten und zweiten Phase) zur Anwendung kommt. Durch den beschleunigten Gerinnungsablauf nach Thrombineinwirkung könne auch die Retraktion früher einsetzen, und dadurch werde ein direkt retraktionsfördernder Einfluß des Thrombins vorgetäuscht.

Aus seinen Beobachtungen folgert der Autor,"daß Thrombin zwar die Gerinnungszeit verkürzt, aber weder auf das Ausmaß noch auf die Geschwindigkeit der Retraktion einen wesentlichen Einfluß ausübt" (zit. nach B e n t h a u s (5)).

Thrombokinase (Thromboplastin im anglo-amerikanischen Schrifttum): Ebenso wie beim Thrombin konnten wir uns durch einen Versuch - wieder an der obengenannten Blutprobe mit der Retraktionsstörung - davon überzeugen, daß die Retraktion durch Thrombokinase gesteigert wird. Doch dürfte auch der Thrombokinase nur eine indirekte Wirkung auf die Retraktion zukommen. Denn wenn nach B e n t h a u s eine direkte Einwirkung schon des Thrombins auf die dritte Phase der Blutgerinnung abzulehnen ist, dann gilt dasselbe mit aller Wahrscheinlichkeit mindestens ebenso sehr für die Thrombokinase; denn dieses Ferment dient ja nach allgemeiner Auffassung erst der Umwandlung von Prothrombin in Thrombin.

Nach J ü r g e n s und B e l l e r (23) tritt die Retraktion "wesentlich schneller" ein, wenn man als Gewebsthrombokinase 0,03 ml einer Hirnthrombokinasesuspension oder eines der käuflichen Präparate zur Probe hinzusetzt. Diese Feststellung würde ein Analogon zu den Befunden darstellen, die B e n t h a u s beim Thrombin erhob. (Da übrigens auch die Faktoren V, VII, VIII, IX im Endeffekt der Thrombinbildung dienen (B e n t h a u s u.a.), dürften auch sie in der dritten Phase der Blutgerinnung ohne Bedeutung sein.)

Hier sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Thrombokinase aus praktischen Gründen bei unseren Versuchen durchaus eine Rolle spielt. Bekanntlich unterscheidet man eine Blut- (Plasma-thrombokinase und eine Gewebsthrombokinase. Wir werden an entsprechender Stelle auf die Bedeutung der Gewebsthrombokinase für unsere Versuche zurückkommen müssen.

Kalzium: "Neutralsalze in genügend hohen Konzentrationen hemmen die Retraktion" (B u c h e r (10)). Kalzium kommt gewöhnlich als $CaCl_2$ zur Anwendung. B e n t h a u s (5) bestätigt diesen Befund und vertritt im übrigen die Meinung, daß Kalzium die Retraktion auf direktem Wege hemmt.

Die Retraktionshemmung durch Kalzium ist bei unseren Untersuchungen vor allem deshalb von Bedeutung, weil es bei der Rekalzifizierung von vorher durch Natriumzitrat ungerinnbar gemachtem Blut zugesetzt wird.

Die Retraktionshemmung wird zwar bei Kalzium nach F e r r y B u r s t e i n und L e w i (bei B u c h e r (10)) in viel kleineren Konzentrationen bewirkt als bei anderen Erdalkalien, sie tritt aber dennoch erst bei ungewöhnlich großen Mengen in meßbarer Weise auf. Dann verläuft die Retraktion nicht nur schwächer, sondern auch langsamer, und offenbar wird das Fibrinnetz durch hohe Kalziummengen starrer (F e r r y u. Mitarb.)

Wasserstoffionenkonzentration: Von theoretischem Interesse ist auch der p_H, in dem die Retraktion abläuft. Das Optimum liegt nach E l l i c o t t und C o n l e y zwischen 6 und 8,2, nach B u d t z - O l s e n (11) zwischen 7 und 7,8. In der Praxis dürfte dieser Faktor ohne Belang sein, denn die Pufferung des Blutes läßt große Schwankungen im p_H nicht zu.

Temperatur: Als biochemischer Vorgang wird die Retraktion von der Temperatur deutlich beeinflußt. D o t t i (bei B u c h e r) gibt als Optimum den Bereich zwischen 30 und 40° C an. Durch tiefere Temperaturen wird die Retraktion reversibel gehemmt; durch Erwärmen des Blutes auf 56° C während 3 Minuten geht die Retraktilität verloren, weil bei dieser Temperatur die Plättchen inaktiviert werden (B u c h e r). Nach C e s a n a

verläuft die Retraktion maximal bei 37° C, bei höheren und tieferen Temperaturen geringer und langsamer. Auch M a c f a r l a n e u.a. bestätigen, daß sowohl Geschwindigkeit wie Ausmaß der Retraktion temperaturabhängig sind. V a n A l l e n fand dagegen nur eine Abhängigkeit der Retraktionsgeschwindigkeit von der Temperatur.

Oberflächenbeschaffenheit der Gläser: Von praktischer Bedeutung bei Gerinnungsuntersuchungen ist stets die Oberflächenbeschaffenheit der Materialien, mit denen das Blut in Berührung kommt. Zunächst ist man im allgemeinen bestrebt, das Blut so abzunehmen, daß eine Gerinnung möglichst langsam und spät einsetzt. Das wird erreicht durch Verwendung siliconierter Spritzen und Reagenzgläser, wodurch der Thrombozytenzerfall weitgehend verhindert wird.

Umgekehrt führt man die Retraktionsuntersuchung in Gläsern mit rauher Oberfläche aus, da das Gerinnsel sich nur von einer rauhen Wand leicht ablöst. Ob die Ablösung des Gerinnsels von der Glaswand tatsächlich mit dem sogenannten vierten Stadium der Blutgerinnung, der Fibrinolyse, in Zusammenhang steht, wie früher angenommen wurde, kann noch nicht als gesichert gelten.

Erythrozyten: Die Retraktion kann sowohl im Plasma als auch im Vollblut untersucht werden. Im letzten Falle sind in dem gebildeten Thrombus rote Blutkörperchen eingeschlossen, die zum größten Teil zerfallen. Das Gerinnsel retrahiert sich im Vollblut langsamer und unvollständiger als im Plasma. Der Gehalt an roten Zellen (der Hämatokritwert) ist nicht belanglos, denn nach Q u i c k und B u d t z - O l s e n ist die Retraktion im Vollblut bei Anämien beschleunigt und verstärkt, bei Polyglobulien verzögert. Andererseits enthalten die Erythrozyten aber nach O w r e n einen "wirksamen Gerinnungsfaktor" ähnlich dem in den Thrombozyten. Ob dieser fördernde Einfluß der Blutkörperchen tatsächlich methodisch von Bedeutung ist, erscheint fraglich; wenn ein solcher Einfluß besteht, so wird er doch von den sicher vorhandenen die Retraktion hemmenden Eigenschaften der Erythrozyten stark überdeckt.

Umweltfaktoren: "Endogene und exogene Faktoren der Umwelt beeinflussen die Werte nicht wie Mahlzeiten, Tagesstunden und Tagestemperaturen, Schlaf, erhöhte Flüssigkeitszufuhr, Strapazen u.a." (F o n i o).

Zeitfaktor: Die Retraktion beginnt unmittelbar nach erfolgter Gerinnung und beansprucht bis zu ihrem Endpunkt einige Stunden. Sie verläuft anfangs schneller und wird mit der Zeit zunehmend langsamer.

Die Retraktilität von Blutplasma vermindert sich im Laufe der Zeit. Sie ist nach B u c h e r nach 1 bis 3 Tagen vollständig aufgehoben, wenn Plasma bei 37° C aufbewahrt wird. Bei tieferen Temperaturen bleibt sie länger erhalten.

Es ist bemerkenswert, daß Retraktionskraft und Beginn der Schrumpfung in keiner festen Beziehung zueinander stehen (K a t r a k i s , bei B u d t z - O l s e n), wovon wir uns selbst überzeugen konnten.

II.

Vorstellungen über den Mechanismus der Retraktion

Hinsichtlich des Mechanismus der Retraktion standen sich bisher im wesentlichen zwei Meinungen gegenüber.

Ein Teil der älteren Untersucher sah in ihr lediglich einen durch osmotische oder andere physico-chemische Kräfte bewirkten, rein passiven Prozeß, der - zuerst von H o w e l l (1916) - mit der Synhaerese gleichgesetzt worden war. Nach dieser Auffassung würde das im Fibrinnetz enthaltene Serum durch die Oberflächenaktivität des Reagenzglases herausgezogen werden, und dadurch müßte das zurückbleibende Fibrinmaschenwerk schrumpfen (L a m p e r t , E b b e c k e u.a.). L e s c h k e (1926) nannte die Retraktion im gleichen Sinne eine "Entquellung".

Auch spätere Untersuchungen schienen diese Theorie zu stützen. So haben B e n t h a u s und G r ü n b e r g (6) versucht, das Problem mit Hilfe von fixierten und anschliessend geschnittenen und gefärbten Plasmagerinnseln in verschiedenen Stadien der Retraktion zu klären. Das Fibrinnetz war unmittelbar nach eingetretener Gerinnung sehr feinfaserig, um nach der Retraktion feste, gewebeartige Konsistenz anzunehmen. Knotenpunkte (von anderen Autoren auch "Fixationspunkte" genannt) im Maschenwerk des Fibrins erwiesen sich als Thrombozyten, die hier einzeln oder in Gruppen zusammenlagen. Die Thrombozyten hatten an Größe zugenommen, das Fibrin aber überraschenderweise nicht an Dichte, obwohl das Koagulum auf einen kleinen Bruchteil seines ursprünglichen Volumens geschrumpft war. Die Autoren nahmen an, daß die Thrombozyten das Fibrin teilweise anlagern und dann mit ihm verschmelzen. Sie erklärten dieses Phänomen folgendermaßen:

Plättchen und Fibrin (welches inzwischen von jenen verändert wurde) zeigen untereinander gleiche, aber vom Serum verschiedene Oberflächenspannung.

Auf Grund von Untersuchungen der Thrombuselastizität (Thrombelastographie) kommt auch H. H a r t e r t zu dem Ergebnis, daß es sich bei der Retraktion um ein passives Geschehen handele. Wieweit gerade diese letzten Befunde überzeugen können, ist fraglich, da die Thrombelastographie eigentlich garnicht die Retraktion selbst erfaßt, wie man ursprünglich geglaubt hatte.

Die Vorstellungen von der Retraktion als Synhaerese können jedoch heute wohl nur noch historisches Interesse beanspruchen. Es wird neuerdings fast ausschließlich die Theorie vertreten, daß die Retraktion als ein aktiver physiologischer Prozeß aufzufassen ist (F e r r y und M o r r i s o n , F o n i o u.a.).

Nach B u d t z - O l s e n (11) müßte eine rein passive Schrumpfung (Syneresis) in ihrem Ausmaß viel geringer sein und auch wesentlich langsamer ablaufen als das bei der Retraktion der Fall ist. Trägt man die Werte der passiven Schrumpfung im Koordinatensystem gegen die Zeit auf, so erhält man eine S-förmige Kurve. Bei der Retraktion ergibt sich dagegen eine logarithmische Kurve. Auch andere Differenzen sprechen zugunsten eines aktiven Vorganges: eine passive Schrumpfung (etwa von Gelen) ist von der Temperatur schwach abhängig, die Retraktion, wie bereits beschrieben, deutlich.

F o n i o bemerkte im Dunkelfeldmikroskop, daß von den Thrombozyten Pseudopodien ausgingen; B u d t z - O l s e n beobachtete, daß diese Pseudopodien der aggregierten Plättchen sich miteinander verbanden, um sich darauf zu verkürzen; die Plättchenmassen verschmolzen dadurch, und das angelagerte Fibrin wurde zusammengezogen. B u d t z - O l s e n glaubt, daß diese Fähigkeit der Thrombozyten mit ihrer Adhäsivität zusammenhängt. Die Aufgabe der Plättchen ist nach Budtz-Olsen:

1. als Zentren für die Fibrinauflagerung zu wirken (dadurch werde das Fibrinnetz zu einem festen Gerinnsel); 2. die Retraktion durch die Pseudopodien zu verursachen.

Nach B o u n a m e a u x (8;9) erfordert der physiologische Retraktionsvorgang Thrombozyten (seit 1882 durch H a y e m bekannt), Thrombin und einen oder mehrere Kofaktoren sowie Glucose, die Synhaerese nicht. Fehlt die Glucose, so zeigen die Blutplättchen allenfalls die Erscheinung der viskösen Metamorphose (s.u.!). Die Glucose ist nach B o u n a m e a u x stets in ausreichender Menge im Blute enthalten. (Die Glucose kann durch Mannose vollständig und durch andere einfache Zucker unvollständig ersetzt werden.)

Der erste Hinweis auf die Glucose als Kofaktor bei der Retraktion stammt von L ü s c h e r (26). Vorerst sprach der Autor nur von einem "dialysierbaren Faktor aus Plasma oder Serum". In Fortführung der Versuche stellte L ü s c h e r als aktive Komponente aus dem Dialysat die Glucose fest. In einem ungepufferten "Minimalsystem" (L ü s c h e r) aus Plättchen, Fibrinogen, Dialysat aus Plasma und Thrombin sinkt der p_H-Wert während der Retraktion ab; die gebildeten Säuremengen sind dem Retraktionseffekt annähernd proportional; die gebildete Säure wurde als Milchsäure identifiziert. Aus den genannten Befunden folgert der Autor, daß glykolytische Prozesse im Thrombozyten auf das engste mit dem Retraktionsmechanismus verknüpft sein müssen.

Nach B o u n a m e a u x resultiert die Retraktion aus einem als "viskose Metamorphose" bezeichneten Vorgang, der seinerseits sowohl durch einen dialysierbaren Faktor aus Plasma oder Serum einerseits als auch durch Thrombin andererseits ausgelöst wird. Die viskose Metamorphose läuft in zwei Stadien ab: zunächst ballen sich die Blutplättchen zu Agglutinaten zusammen, sie verschmelzen sodann zu amorphen Massen.

L ü s c h e r vertritt die Ansicht, daß die Plättchen einen natürlichen Gehalt an Kohlenhydraten aufweisen. "Zur Auslösung der Retraktion genügen diese geringen plättcheneigenen Kohlenhydratmengen in der Regel nicht. Immerhin mögen

sie eine Erklärung dafür bieten, wieso die "visköse Metamorphose" der Plättchen oft schon beim bloßen Kontakt mit Thrombin manifest wird..." (L ü s c h e r).

Einen Anhalt für die Existenz eines Retraktions-Kofaktors bieten auch die Untersuchungen über den Retraktionsmechanismus von M a r i n k o v und K a p a m a d ž i j a (27). Die Autoren brachten prothrombinfreies Plasma durch Thrombin zur Gerinnung; die Retraktion blieb bei Anwesenheit von Thrombozyten und Calcium aus. Ferner erwies sich, daß im Laufe der Prothrombinaktivierung ein Faktor gebildet wird, der für die Retraktion des Fibringerinnsels unerläßlich ist, und daß dieser Faktor nicht das Thrombin sein kann.

G u i l l o t und F i e h r e r (20) sprechen aufgrund eigener Beobachtungen sogar die Vermutung aus, daß im normalen Plasma ein oder mehrere Faktoren enthalten sein müssen, die die Retraktion hemmen. Die Existenz solcher hemmenden Faktoren in der dritten Phase der Blutgerinnung erscheint a priori keineswegs erstaunlich; denn die gesamte Blutgerinnung kann als ein System von einander fördernden und hemmenden Faktoren betrachtet werden.

F o n i o (17) konnte im Dunkelfeldmikroskop beobachten, daß die anfangs regellos liegenden Fibrinfäden sich während der Retraktion parallel ausrichten und Strangbildung zeigen. Zwischen den Strängen finden sich fibrinfreie, längsgerichtete Spaltbildungen; diese enthalten ausgepreßtes Serum. Nach erfolgter Strangbildung fallen weitere Fibrinteilchen als Querverbindungen aus. Diese Beobachtung, die am unbelasteten wie am belasteten Thrombus gemacht werden kann, legt nach F o n i o ebenfalls dar, daß das Phänomen der Retraktion nicht als bloße Syneresis zu verstehen ist.

D e u t s c h (12) weist darauf hin, daß Wasserstoffionen und Neutralsalzkonzentrationen einen starken Einfluß auf die Synhaerese und nur einen geringen auf die Retraktion haben. Schließlich verläuft die Synhaerese im Gegensatz zur Retraktion proportional der Menge der schrumpfenden Substanz. Die Retraktion ist in einem gewissen Bereich umso stärker, je weniger

Fibrin in der Volumeinheit enthalten ist.

Es drängt sich der Gedanke an eine Analogie zur Muskelkontraktion auf. Das Gemeinsame ist eine Verkürzung sowie das Vorhandensein von fibrillären Strukturen. Sowohl vom Myosin der Muskulatur und vom Keratin als auch vom Fibrinogen und Fibrin kennt man eine gestreckte und eine gefaltete Form (D e u t s c h).

Während bei der Muskelfaser die Verkürzung der-parallel ausgerichteten - Muskelfibrillen nur in der Längsrichtung erfolgt (wodurch die Muskelfibrille an Dicke zunimmt), schrumpft ein Fibringerinnsel in allen Dimensionen gleichzeitig. Beim Fibringerinnsel sind die Fibrillen netzförmig angeordnet.

Eine Erklärung für das Schrumpfen eines Fibringerinnsels in allen Dimensionen erschiene somit einfach, wenn man annimmt, daß sich die einzelnen - netzförmig angelegten - Fibrinfibrillen ebenfalls nur in der Längsrichtung verkürzen. Gerade diese Frage aber blieb bis heute ungelöst. Denn nach D e u t s c h hat man bisher im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Myosin keinen kontinuierlichen Übergang zwischen beiden Formen des Fibrins beobachten können. Eine Verkürzung der quergestreiften Fibrille muß sich nach K u h n k e und H o l z e (25) elektronenoptisch in einer Verkleinerung der Periode bemerkbar machen. "Während W o l p e r s keine Anhaltspunkte für eine solche Veränderung fand, vermuten S e e l i g e r und H a s c h é bei der Retraktion eine so starke Periodenverkleinerung, daß sie unter die Auflösungsgrenze des von ihnen benutzten Elektronenmikroskopes (90-120 Å) sinkt" (zit. nach K u h n k e und H o l z e).

Eigene elektronenoptische Untersuchungen von K u h n k e und H o l z e haben dagegen keine kontinuierliche Abnahme der Periodenlänge beim retrahierten Fibrin unter die Auflösungsgrenze des Mikroskopes (etwa 20 Å) gezeigt. Die Autoren kommen abschließend zu folgendem Resultat: "Selbst wenn sich dann die Verkürzung der retrahierten sublichtmikroskopischen Fibrillen, gemessen an der Verkürzung der Perioden, als

überzufällig erweisen sollte, reicht sie nicht aus, um das Ausmaß der Retraktion zu erklären."

Die Verhältnisse werden dadurch weiter kompliziert, daß möglicherweise die quergestreiften Fibrillen im retrahierten Fibrin am Retraktionsvorgang nicht beteiligt sind und daß die retrahierten Fibrillen ihre Querstreifung verlieren (K u h n k e und H o l z e).

Eine Analogie von Muskelkontraktion und Retraktion wird sehr in Frage gestellt durch ein weiteres Argument von D e u t s c h : zu Beginn der Retraktion findet man nicht nur die gestreckte und nach ihrer Beendigung nicht nur die gefaltete Form vor; überdies zeigt auch das Fibrinogen beide Formen.

G u i l l o t und F i e h r e r (20) weisen darauf hin, daß die Tendenz zur Verkürzung der Fibrinfibrille erst nach vollendeter Gerinnung manifest wird. Aus dieser Tatsache leiten sie den Gedanken ab, daß sich die Fibrille im Augenblick der Bildung in einem Gleichgewichtszustand befinde, d.h. daß sie keine Spannung aufweise. Die Fibrinfibrille bleibe auch weiterhin unbeweglich und ändere ihre Länge nicht. Nachdem die Gerinnung beendet sei, habe die Fibrille die Eigenschaften einer gespannten Faser angenommen. Das würde nach G u i l l o und F i e h r e r bedeuten, daß nach der Gerinnung eine Änderung der Struktur innerhalb der Faser erfolgt wäre.

Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen Retraktion und Muskelkontraktion besteht schließlich darin, daß die Muskelkraft mit der Menge der Fibrillen wächst, die Retraktionskraft aber in einem gewissen Bereich mit der Fibrinmenge sinkt. Daraus geht nach B u d t z - O l s e n hervor, daß sich die Fibrinfasern bei dem Vorgang völlig passiv verhalten müsse

Eine ältere Anschauung der Vorgänge geht dahin, daß die Retraktion Folge der Fibrinolyse sei. Überzeugende Argumente dafür sind nicht erbracht worden, und neuere Untersuchungen liefern wohl kaum Anhaltspunkte für diese Theorie, denn Retraktion und Fibrinolyse verlaufen meist völlig getrennt voneinander. Vor allem ist die Retraktion normalerweise immer

vorhanden, die Fibrinolyse dagegen nicht. Wenn sie allerdings auftritt, setzt sie nach neueren Vorstellungen schon bei Beginn der Retraktion ein (J. J ü r g e n s und B e l l e r).

Diese Aufstellung zeigt, daß trotz verschiedener Untersuchungen auf diesem Gebiet eine allgemeingültige Erklärung für den Mechanismus der Retraktion noch aussteht.

III.

Klinische Bedeutung der Retraktion

Nach der vorherrschenden Auffassung liegt die physiologische Bedeutung der Retraktion im endgültigen Abschluß der Blutstillung. Die Hämostase verläuft in vereinfachter Form folgendermaßen: die Intima einer lädierten Gefäßwand rollt sich durch den Reiz des Traumas ein und verringert so das Gefäßlumen gleichzeitig bildet sich an der geschädigten Stelle eine Thrombo zytenagglutination und als Folge hiervon sowie der Gewebsthrombo kinase ein Fibrinpfropf, der den weiteren Austritt von Blut nach Ablauf der Blutungszeit verhindert. Dieser Fibrinpfropf kann dann gelöst werden, wenn die Intima sich wieder weitet. Gerade dies aber soll nach der obigen Auffassung dadurch verhindert werden, daß der Fibrinpfropf durch die Retraktion die Wundränder aktiv zusammenzieht. Dieser Gedanke lag der Anschauung F o n i o s zugrunde, wenn er von der Retraktion als der "physiologischen Ligatur" (15;16;17) sprach.

Diese Ansicht ist allerdings nicht unwidersprochen geblieben. B u d t z - O l s e n (11) weist darauf hin, daß die Kräfte der Retraktion zu gering seien, um eine Blutstillung gewährleisten zu können. Ähnliche Prozesse in den Körpersäften niederer Tiere (z.B. Limulus) veranlassen ihn zu der Annahme, daß die Retraktion im Säugetierorganismus eine physiologische Bedeutung in diesem Sinne garnicht besitze, sondern lediglich ein physiologisches Rudiment darstelle.

Ob dieser Einwand durch die Beobachtung entkräftet wird, daß bei thrombopenischen Zuständen mit erniedrigter Retraktionsvalenz eine Blutungstendenz besteht, also trotz rechtzeitiger Gerinnselbildung (normale Gerinnungszeit!) die Blutstillung mangelhaft ist (verlängerte Blutungszeit (F o n i o)!), erscheint fraglich; denn die Ursache der

verlängerten Blutungszeit konnte bis heute nicht geklärt werden, und nach neuester Ansicht spielt dabei möglicherweise ein Plasmafaktor eine Rolle.

Nach D e u t s c h (12) spielt die Retraktion wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Thrombose und Embolie: die Retraktion kann bei bestehender Thrombose zu einer Loslösung des Gerinnsels führen. Bleibt das Gerinnsel dagegen teilweise haften, so bedingt die Retraktion den Austritt von Serum, in dem sich Thrombin, Accelerin und Convertin befinden, die ihrerseits wieder das Fortschreiten des Thrombus begünstigen (Apposition des Thrombus).

Zu ganz analogen Vorstellungen kommt Q u i c k (30): Verletzungen und Entzündungen der Gefäßwände lassen Thromboplastin freiwerden, dieses führt zur Bildung von Thrombin in Spuren und dadurch zu einem kleinen Gerinnsel, welches an der betroffenen Stelle haftet. Wenn sich der Thrombus retrahiert, wird Serum mit neugebildetem Thrombin ausgepreßt. Wenn nun die Blutzirkulation lebhaft ist, so verteilt sich in gewissen Mengen das Serum rasch im Kreislauf, und das Thrombin wird verdünnt. Es bleibt für den Organismus ohne besondere Folgen. Eine Stagnation der Strömung hat dagegen zur Folge, daß mehr und mehr Fibrin ausgefällt wird und der Thrombus wächst. So erscheint nach Q u i c k die Hypothese gerechtfertigt, daß die Retraktion einen Schlüsselfaktor zur Phlebothrombose darstellt.

Am sauerstoffverarmten geschädigten Endothel kommt es nach R u n g e und I. H a r t e r t (29) zur Agglutination von Thrombozyten, zum Freiwerden von Thrombokinase aus dem lädierten Endothel und so zur Vorbereitung einer Bildung von Abscheidungsthromben. Geschädigte Endothelien stellen thromboplastische Flächen dar (F o n i o), die die Retraktion begünstigen.

K r i s t e n s o n räumt dem Vorgang zwar nicht für die Entstehung der Thrombose, wohl aber für die Rekanalisation eines thrombosierten Gefäßes eine Bedeutung ein.

Wie aus der Literatur hervorgeht, sind in erster Linie die Thrombozyten für Auslösung und Stärke der Retraktion

maßgebend. Die Retraktionsmethoden geben daher eine Möglichkeit, im klinischen Laboratorium die Funktion der Plättchen zu prüfen. "Die Retraktionsfähigkeit gehört neben Gerinnungszeit, Blutungszeit, Thrombozytenzahl und Gefäßfragilität zu den in der Praxis leicht kontrollierbaren Kriterien, auf denen die differentialdiagnostische Abgrenzung der haemorrhagischen Diathesen beruht" (B u c h e r (10)). Die Thrombopenie und Thrombasthenie sind nach F o n i o durch eine stark erniedrigte bis fehlende Retraktilität gekennzeichnet.

Das im ersten Abschnitt über die Thrombozyten Gesagte macht allerdings verständlich, daß der Retraktilitätsgrad eines Gerinnsels nur in weiten Grenzen Rückschlüsse auf die Thrombozytenzahl zuläßt; für den Kliniker ist aber diese Funktionsprüfung sicher eine Hilfe im Zusammenhang mit der Frage, ob eine vorliegende Gerinnungsstörung ihre Erklärung in einem Thrombozytenmangel finden könnte.

Es ist weiter bekannt, daß die Hämophilie u.a. mit einer veränderten Retraktilität einhergeht. "Das hämophile Gerinnsel zeichnet sich durch eine Störung seines Aufbaues aus (kleinstes gut retrahiertes Gerinnsel von einem Fibrinschleier umschlossen ohne Retraktionstendenz, was als "Hämophilierung" bezeichnet wird" (F o n i o (16)).

Verschiedene Autoren ziehen das Thrombusbild (B e l l e r) und die Retraktionsfähigkeit zur Überwachung der Antikoagulantientherapie heran. So wies F o n i o experimentell nach, daß bei intravenöser Medikation von Heparin das Plasmagerinnsel in vitro Störungen aufweist, wie sie für Hämophilierung charakteristisch sind; er bezeichnet die Veränderung ebenfalls als Hämophilierung. B l a s e r und D i d a y erhielten ähnliche Bilder auch in vivo (nach F o n i o (16)). Auch das Heparinoid Thrombocid führt zum gleichen Ergebnis. Bei stärkerer Heparinaktivität bleibt das Gerinnsel oft nur als gelierte Masse hängen (Gelierung nach B e l l e r); Antikoagulantien vom Cumarintyp beeinflussen dagegen die Retraktion nicht. Das ist nur bei Überdosierung der Fall (B e l l e r). Daher wurde die Methode zur Trennung einer Cumarinwirkung von einer Heparinwirkung bei der Kombinationstherapie mit Antikoagulantien vorgeschlagen (B e l l e r und P a s s o n (4)).

IV.

Allgemeine Methodik bei Retraktionsuntersuchungen

Im wesentlichen basieren die bekannteren Methoden auf drei Prinzipien.

Da die ausgepreßte Serummenge einer Blutprobe mit dem Grad der Retraktion zunimmt, kann die Serummenge als Kriterium zur Retraktionsbestimmung herangezogen werden. Dieses (volumetrische) Prinzip liegt den älteren Methoden zumeist zugrunde.

T h a c k r a h (1819) hob das Gerinnsel nach vollendeter Retraktion vom Serum ab und berechnete durch Gewichtsbestimmung die Relationsgröße.

S c h k l a r e w s k i (1868) beobachtete die Größe der Retraktion geronnenen Blutes in einer Kapillare unter dem Mikroskop.

Bei der Methode nach C e s a n a (1909) führt das ausgepreßte Serum zu einer Gewichtsverlagerung innerhalb des Untersuchungsgefäßes, die zur Messung diente.

Eine bekanntere Methode stammt von F o n i o (1921). Das Blut wird in eine graduierte Pipette aufgezogen und nach vollendeter Retraktion die Menge des überstehenden Serums mit dem Gerinnsel in Beziehung gesetzt ("Retraktilometrie").

1947 beschrieb der gleiche Autor eine weitere Untersuchungsmethode, die auf dem fotographischen Nachweis retrahierter Gerinnsel beruht. Hier wird im Gegensatz zu den bisherigen Methoden nicht Vollblut, sondern Citratplasma verwandt.

Diese an sich zur Längenmessung gehörige Methode wurde von L e v y - S o l a l und T z a n c k modifiziert, indem sie das Serum abgossen, um die Menge anschließend in besonderen Gefäßen zu bestimmen.

Ein noch heute vielfach angewandtes Verfahren ist das nach M a c f a r l a n e (1939): ein graduiertes Spitzglas wird mit 5 ml Spontanblut beschickt und mit einem Gummistopfen verschlossen. Das Gerinnsel haftet fest an dem Halteknopf

eines dünnen Drahtes, der in das Blut eintaucht und durch den Stopfen in der Mitte des Glases gehalten wird. Wenn das Gerinnsel durch Herausziehen des Drahtes entfernt worden ist, kann die zurückbleibende Serummenge durch die Graduierung direkt bestimmt werden.

Eine Abwandlung dieses Meßverfahrens stellt die volumetrische Messung der Retraktion nach J. J ü r g e n s dar. Der Untersucher verwendet statt der graduierten Röhrchen gewöhnliche Takataröhrchen. In diese wird 1 ml Nativblut einpipettiert; das Koagulum hängt an einem V_2A - Stahldraht von 2 mm Durchmesser, der am unteren Ende korkzieherartig aufgewunden ist. Im Unterschied zur vorherigen Methode muß hier allerdings das Serum zur Messung aus dem Glas entfernt werden. Eine Reihe von Untersuchungen führten wir auf diese Weise aus, allerdings füllten wir nur 0.5 ml Plasma ein.

In dem Bestreben, den Einfluß der Oberflächenbenetzbarkeit auf die Retraktion auszuschalten, entwickelten zwei Autoren besondere Techniken.

Nach v a n A l l e n (1927) wird Ricinusöl in einem Gefäß mit Spontanblut überschichtet. Das ausgepreßte Serum sinkt zu Boden und kann hier in einem graduierten Röhrchen zur Messung aufgefangen werden.

B u d t z - O l s e n (1951) verwendet eine Mischung aus Paraffinum liquid. und Trichlorethyl. Hierbei wird das eingebrachte Blut durch die besondere Zusammensetzung der Mischung in der Schwebe gehalten. Erst nach der Gerinnung sinkt das ausgepreßte Serum durch den Retraktionsvorgang zu Boden, wo es wie nach der Methode nach van Allen gemessen werden kann.

Ein weiteres Kriterium bei den Retraktionsuntersuchungen ist die Retraktionskraft, die ein sich retrahierendes Gerinnsel ausübt.

F o n i o (1953) belastet bei seiner Schrotkügelchenmethode eine Reihe von Plasmagerinnseln mit einer steigenden Anzahl kleiner Kugeln von bekanntem Gewicht. Diejenige Probe, bei der die Kugeln eben noch angehoben werden, erlaubt eine Beurteilung der Retraktionskraft des betreffenden Plasmas.

Auf Grund des bekannten Gewichts der Kugeln läßt sich das Retraktionsvermögen in Dyn umrechnen.

Unbelastete Koagula zeigen nach beendeter Retraktion eine umso stärkere Verkürzung ihrer ursprünglichen Länge, je grösser deren Retraktionskraft ist. Darauf beruht die Längenmessung nach F o n i o . Der Autor belegt diese Kraft eines schrumpfenden Gerinnsels mit dem Ausdruck "Retraktionsvalenz."

B a y e r l e , M a r x und H e l l (1949) registrierten in einem eigens dazu konstruierten Apparat die Retraktionskraft zugleich mit dem zeitlichen Ablauf des Vorganges graphisch. Es wird hier rekalzifiziertes Zitratblut verwendet. Die Belastung des Gerinnsels erfolgt durch eine Federwaage.

Aus den bisherigen Beschreibungen geht hervor, daß mit einem Teil der angeführten Methoden auch der zeitliche Ablauf der Retraktion erfaßt werden kann.

Eine Untersuchungsmethode, der allein dieser Zeitfaktor zugrundeliegt, ist die nach H i r s c h b o e c k , M a t i s , G r o s s (1953). Es wird die Zeit gemessen, bis ein Serumtropfen aus einem Tropfen Blut ausgepreßt worden ist. (Genauere Beschreibung s.u.)

Es sei erwähnt, daß F o n i o auch versuchte, den Festigkeitsmodul eines Plasmagerinnsels als Maß für die Retraktion heranzuziehen. Es wird die Zerreißbarkeit eines $MgSO_4$ - Plasma- Gerinnsels in einem dafür konstruierten Klammerapparat bestimmt. Festigkeitsmodul und Retraktionsvalenz sind indessen keineswegs identisch. Daraus erklären sich Fälle von vermehrter Zugfestigkeit ohne Retraktion des Thrombus wie bei idiopathischer Purpura, morb. Werlhof u.a.

Kürzlich veröffentlichte H. H a r t e r t (1958) ein neues Verfahren, das sich insofern von den bisherigen unterscheidet, als es auch die ersten Anfänge der Retraktion erfaßt. "Diese Anforderung wird von keiner der zahlreichen Methoden zur Retraktionsmessung erfüllt ... Die Zugkraft des Gerinnsels wird bei diesen Methoden erst dann bemerkbar, wenn die Retraktionsspannung im Gerinnsel ausreicht, um das

an Luft oder an Öl grenzende Oberflächenhäutchen zu sprengen... Das gleiche gilt sinngemäß für die Beziehung des Gerinnsels zu festen Oberflächen, wenn die Ablösung des Gerinnsels Voraussetzung für die Messung ist" (H. H a r t e r t (21)).

Das Prinzip läßt sich gekürzt folgendermaßen wiedergeben: "An einem Ring aus nichtrostendem Stahl, dessen Lichtung etwa 1/3 der planen Grundfläche ausmacht, wird mit einem Plasmatropfen genau bemessenen Inhaltes ein 70 mg schweres Plättchen vom Durchmesser der Ring- Grundfläche aufgehängt, das sich mit den Grenzflächenkräften immer von selbst schräg einstellt, so daß es an einer Stelle mit seinem Rande der Ringunterfläche anliegt und im übrigen wie eine halboffene Falltür herabhängt, die von den Oberflächenkräften des dazwischenliegenden Tropfens gehalten wird. Es stellt so praktisch eine Art reibungsloser Waage dar" (H. H a r t e r t). Um die Ausbildung eines Oberflächenhäutchens zu vermeiden, wird das Blut (Plasma) mit einer Elektrolytlösung von wesentlich höherem spezifischem Gewicht unterschichtet oder mit einer spezifisch leichteren Elektrolytlösung überschichtet. Der Versuch läuft bei 37° C ab. Die Bewegung des freien Plättchenrandes wird auf einem Photokymograhion registriert.

Eigene Untersuchungen

I.

Beschreibung der Methoden

Um die Retraktionsverhältnisse bei Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen miteinander vergleichen zu können, untersuchten wir jeweils eine Reihe entsprechender Blut- (bzw.Plasma-)proben nach den unten aufgeführten Methoden. Es wurden differente Methoden deshalb verwandt, weil naturgemäß jedes Verfahren mit Fehlerquellen behaftet ist, die - durch den Vergleich der Ergebnisse von mehreren Untersuchungsmethoden - soweit als möglich eliminiert werden sollen.

Aus technischen Gründen war es leider nicht möglich, das Blut der gleichen Versuchsperson nach allen genannten Methoden gleichzeitig, d.h. vergleichend, zu untersuchen.

Im folgenden seien zunächst die Beschreibung der angewandten Untersuchungsmethoden sowie die erhaltenen Resultate wiedergegeben.

1. Methode nach H i r s c h b o e c k , M a t i s , G r o s s (32)

"Mit einer Sahlihämometerpipette werden aus der Fingerbeere 20 cmm Kapillarblut entnommen und sofort unter vorsichtigem Ausblasen auf die Oberfläche von Ricinusöl aufgesetzt, das für diesen Zweck in kleine Röhrchen (etwa 1 cm Durchmesser) abgefüllt wird. Dieser Bluttropfen bleibt mit seinem oberen Anteil in kugeliger Form an der Oberfläche des Öls haften. Hierauf kann nach einiger Zeit mit völlig ausreichender Genauigkeit die Auspressung eines größer werdenden Serumtröpfchens beobachtet werden. Man stellt nun die Zeit von dem Einstich in die Fingerbeere bis zum Erscheinen des kleinen Serumtröpfchens fest. Es sind jeweils zwei Röhrchen in der angegebenen Form zu beschicken; bei einwandfreier Technik

(schnelle Ausführung, saubere Pipetten) muß in beiden Röhrchen die Retraktion annähernd gleichzeitig beginnen. Die Differenz der gemessenen Zeitwerte soll nicht mehr als 10 - 15 % betragen; andernfalls muß die Probe wiederholt werden. Verwendet wird der Mittelwert. Die Bestimmungen erfolgen am besten bei einer konstanten Temperatur von 25° C". (Vgl. Abb. 1)

Abb. 1

2. Methoden nach F o n i o

Prinzip der Methode

a) K ü g e l c h e n m e t h o d e (17):

"Metallkügelchen von konstantem Gewicht werden in steigender Zahl in kleine Reagenzgläschen verbracht, Plasma dazu versetzt und nach erfolgter Gerinnung und Retraktion die Retraktionsvalenz im letzten Gläschen mit emporgehobenen Gewichten bestimmt. Die Retraktionsvalenz wird am plättchenhaltigen Plasma I und nicht am Vollblut bestimmt, weil die roten Blutkörperchen am Retraktionsvorgang unbeteiligt sind und durch ihre Masse das vollkommene Zusammenziehen der Fibrinmaschen behindern.

Präparierung der kleinen Reagenzgläschen:

1. mechanisch mit warmem Wasser und Bürste reinigen,
2. mit Vel - Lösung behandeln,
3. mit heißem Wasser gut ausspülen, mit Aq.dest. nachspülen,
4. bei Wärme trocknen lassen,
5. untere Hälfte der Gläschen am Bunsenbrenner ausglühen.

Nur bei derart vorbereiteten Gläschen erfolgt die Retraktion ungestört ohne Ankleben an die Glaswand."

Ausführung:

"Zitratblut (9 Teile Blut + 1 Teil Natr. citr. 2,5%) wird bei 2 500 Touren 3 Minuten lang zentrifugiert: das obenstehende plättchenhaltige Plasma I wird dekantiert und durchgemischt, um einen gleichmäßigen Gehalt an Plättchen zu erhalten.

Eine Reihe der präparierten Reagenzgläschen wird mit steigenden Zahlen von Stahlkügelchen von genau gleichem Gewicht und Größe (0,01387 g und 1,4 mm Durchmesser) beschickt. In jedes Gläschen wird 0,5 cm^3 Plasma I verbracht, mit einem Tropfen 2%igem $CaCl_2$ rekalzifiziert und gut durchmischt.

Sodann wird ein gewindeartig flachgedrehtes Stempelchen aus rostfreiem Stahl luftbläschenfrei bis zur Plasmaoberfläche gesenkt und mit Hilfe eines runden, flachen Gummipfropfens in dieser Höhe fixiert.

Die Gläschenreihe bleibt im Thermostaten bei 37° C eine Stunde lang stehen. An der stark wirkenden thromboplastischen Fläche des Stahlstempelchens klebt das Fibringerinnsel bei Eintreten der Gerinnung fest. Die Stahlkügelchen werden in die Fibrinmaschen einbezogen, und nach erfolgter Gerinnung in toto beginnt der Retraktionsvorgang, indem das Gerinnsel sich allmählich vom Grund des Gläschens abhebt, die Belastung mithebend, um sich in Richtung der thromboplastischen Fläche des Stahlstempelchens nach oben hin zusammenzuziehen. Nach 3/4 bis 1 Stunde bei 37° C ist die maximale Retraktion erreicht, das Fibringerinnsel bleibt in dieser Höhe definitiv stehen, und zwar stundenlang (vgl. Abb. 2!). Die Messung erfolgt nach einer Stunde, da einzelne Gerinnsel im Verlauf von 2 Stunden bei stärkerer Belastung sich nachträglich etwas strecken. Die Bestimmung erfolgt bei der letzten Probe mit deutlicher Hubhöhe, indem das Gewicht der Belastung abgelesen und die Hubhöhe (Abstand des unteren Gerinnselendes vom Gefäßgrund) gemessen wird. Das Belastungsgewicht ergibt den Grad der Retraktionsvalenz. Bei pathologischen Werten ist auch die Hubhöhe in Berücksichtigung zu ziehen, die, verglichen mit der Höhe bei entsprechenden Normalwerten der Retraktionsvalenz, stark herabgesetzt sein kann." (17)

Abb. 2

b) L ä n g e n m e s s u n g :

Neben der eben beschriebenen Kügelchenmethode verwandten wir auch die Längenmessung nach Fonio.

Es wird ebenfalls plättchenhaltiges Plasma I in gleicher Menge untersucht, die Präparierung der kleinen Reagenzgläschen ist dieselbe wie bei der Kügelchenmethode.

Im Unterschied dazu wird hier die Länge des retrahierten Thrombus nach einer Stunde gemessen. Dieser wird nach Fonio nicht belastet.

Da sich aber gezeigt hat, daß unbelastete Koagula sich leicht krümmen, gaben wir in jedes Reagenzglas eine Kugel. Dadurch wird der Thrombus gestreckt und die Messung erleichtert.

Zur Ausführung unserer Versuche (Kügelchenmethode und Längenmessung) sei im einzelnen noch folgendes bemerkt:

Die Reinigung der kleinen Reagenzgläschen erfolgte statt mit Vel - Lösung mit Imi oder Rei, welche in ihrer Zusammensetzung jenem Reinigungsmittel gleichkommen. Die Gläschen wurden zum Schluß im Thermostaten einer Temperatur von 200° C für etwa eine Stunde überlassen; damit wurden alle etwa noch zurückgebliebenen Substanzen in den Gläschen zerstört.

Die Blutabnahme erfolgte stets mit Hilfe einer konuslosen Kanüle; wir ließen das Blut direkt in siliconierte Reagenzgläser einlaufen und achteten darauf, daß es im Strahl floß.

Nach der Zentrifugation pipettierten wir das überstehende Plasma I ab und mischten es vor dem Versuch durch.

Fonio gibt als Rekalzifikationsmenge 1 Tropfen (16;17), nach einer anderen Arbeit 2 Tropfen (14) einer 2%igen $CaCl_2$-Lösung an. Die Menge eines Tropfens ist jedoch keine streng definierte Größe (sie ist beispielsweise abhängig von der jeweils verwendeten Pipettengröße).

Bei eigenen Retraktionsuntersuchungen nach der von Fonio angegebenen Methode zeigte sich, daß die gleiche Anzahl von Stahlkugeln, in das Plasma der gleichen Versuchspersonen verbracht, verschieden weit bzw. teilweise garnicht gehoben

wurde je nachdem, wieviel an $CaCl_2$ zugesetzt worden war. Blutproben, die eine schwache Retraktionstendenz aufweisen, zeigen garkeine Retraktion, wenn mit nur geringen Mengen rekalzifiziert wird; bei besser sich retrahierenden Thromben dagegen kann mit dieser Menge eine Retraktion ausgelöst werden. Andererseits retrahieren sich auch Thromben mit geringer Retraktionsneigung, sofern nur eine genügende Menge an $CaCl_2$ bei der Rekalzifikation verwandt wird. Das Plasma eines Patienten mit haemorrhagischer Diathese ungeklärter Genese, welches wir untersuchten, zeigte das gleiche: die Retraktion war geschwächt, mit steigenden Mengen $CaCl_2$ erzielten wir fast Normalwerte.

Aus dem Vorstehenden wird verständlich, daß wir zunächst klären wollten, ob eine Gesetzmäßigkeit zwischen zugesetzter $CaCl_2$ - Menge und Retraktilitätsgrad der Plasmen besteht und ob wir eine optimale Menge $CaCl_2$ für unsere Versuche ermitteln könnten.

Wir setzten daher 10 Vorversuche an: es wurde jeweils eine Reihe der kleinen Reagenzgläser mit dem Plasma I nichtschwangerer Frauen beschickt, in jedem Glas befand sich eine Stahlkugel (Längenmethode nach Fonio). Zur Rekalzifikation nahmen wir steigende Mengen einer 0,2%igen $CaCl_2$ - Lösung in dieser Reihenfolge:

1. Glas: 0,04 ccm $CaCl_2$, - (entspricht etwa einem "Tropfen")
2. " : 0,08 " " ,
3. " : 0,1 " " ,
4. " : 0,15 " " ,
5. " : 0,2 " " ,
6. " : 0,3 " " ,
7. " : 0,4 " " .

Es wurde geprüft: 1) wie oft bei den verschiedenen Ca-Mengen eine Retraktion überhaupt erfolgte,

2) nach wieviel Minuten die Retraktion in den einzelnen Gläschen einsetzte.

Die Ergebnisse der 10 Versuche sind in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt.

Tab. 1

ccm $CaCl_2$ 0,2%	Unter 10 Proben erfolgt Retrakt.	Retrakt. erfolgt nach durchschnittl. x Min.
0,04	1 mal	30
0,08	1 mal	15
0,1	2 mal	15
0,15	6 mal	30
0,2	9 mal	25
0,3	7 mal	19
0,4	4 mal	30

Die Abbildung 3 soll einen der Versuche veranschaulichen. Bei dieser Probe hat sich ein Gerinnsel erst bei Zugabe von 0,15 ccm $CaCl_2$ ausgebildet, es zeigt jedoch auch nach einer Stunde noch keine Retraktion. Diese erfolgt erst bei 0,2 ccm $CaCl_2$. Im letzten Glas (0,4 ccm $CaCl_2$) fehlt die Retraktion wieder, obwohl ein normal geformter Thrombus vorhanden ist.

(Die Tabelle läßt übrigens erkennen, daß Retraktilitätsgrad und Retraktionsbeginn nicht parallel gehen, wie ja schon K a t r a k i s angibt.)

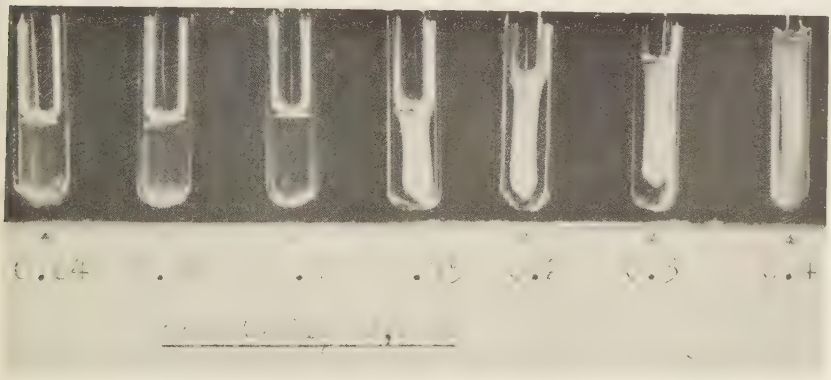


Abb. 3

In entsprechender Weise behandelten wir eine Reihe Plasmen mit 2%iger $CaCl_2$ - Lösung, wie sie von F o n i o verwendet wird. Die Serien zeigten gleichfalls, daß für eine maximale Retraktion eine gewisse Mindestmenge an $CaCl_2$ erforderlich ist und daß die Retraktilität der Gerinnsel mit steigenden Dosen schließlich abnimmt. In einem mittleren Bereich von zugegebener $CaCl_2$ - Menge konnte eine Retraktion in jedem Falle ausgelöst werden. Das geringste Quantum, mit dem wir stets eine starke Retraktion erhielten und bei dem der Thrombus immer scharf begrenzt war (keine Schleierbildung), war 0.1 ccm einer 2%igen $CaCl_2$ - Lösung.

Wir entschieden uns, diese Menge bei den eigenen Untersuchungen zu verwenden. (Mit kleineren Mengen läßt sich zwar eine Retraktion bei einer 2%igen Lösung meist auch auslösen, diese ist aber oft schwach und der Thrombus unscharf. (vgl. Abb. 4.)

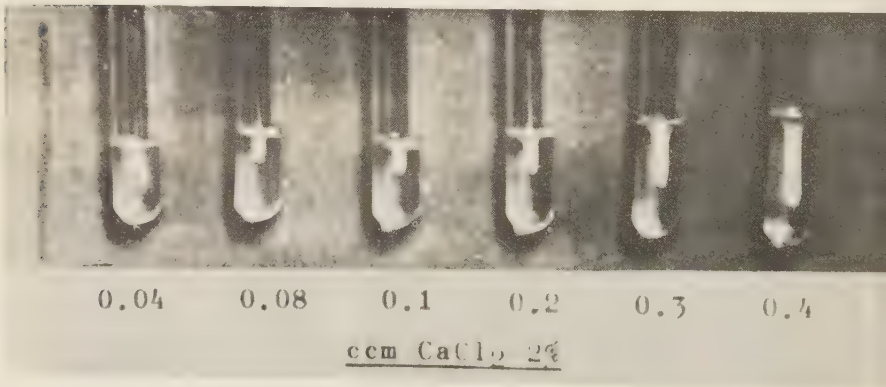


Abb. 4

c) Methode nach J ü r g e n s :

Dieses Meßverfahren ist eine Abwandlung der von Macfarlane angegebenen Methode (vgl. Abschnitt IV).

Ausführung:

Wir verwandten die gleichen kleinen Reagenzgläschen wie bei der Methode nach Fonio. (Präparierung der kleinen Reagenzgläschen genau wie bei Fonio.)

Die Gläser wurden vor dem Versuch ebenfalls an der Flamme ausgeglüht, nach dem Erkalten mit Plasma I (nicht mit Nativblut) beschickt. In jedes Glas gaben wir 0.5 ml Plasma I und rekalzifizierten mit 0.1 ml 2%igen $CaCl_2$. Das Plasma blieb eine Stunde lang bei 37° C stehen. Zum Schluß wurde der V_2A - Stahldraht mit dem anhaftenden Koagulum entfernt und die Menge des zurückbleibenden Serums mit einer Pipette bestimmt.

3. Methode nach B a y e r l e , M a r x und H e l l (Retraktometrie)

Prinzip der Methode (28):

"Mittels des Prinzips der Federwaage wird kontinuierlich der Weg in der Zeiteinheit gemessen, der von einer kleinen Haftscheibe bei Verkürzung der Fibrinfasern bei der Retraktion zurückgelegt wird."

Ausführung:

"Die zu untersuchende Blutprobe wird in ein 4 ccm fassendes Holzschälchen gebracht (K.). Über diese Schale ist eine kleine Scheibe (P) genau in der Mitte so angebracht, daß sie in das Blut eben eintaucht.

Während das Blut gerinnt, gerinnt das Scheibchen in das erstarrende Koagulum mit ein und wird im Verlauf der Retraktion, dem Zug der sich verkürzenden Fibrinfasern folgend, nach abwärts gezogen. Die Scheibe ist mit einem sehr dünnen

Draht in einen Waagearm eingehängt, der um eine Achse drehbar ist. Um das Gleichgewicht besser zu fixieren, ist an der Achse eine sehr leichte Schneckenfeder angebracht. Ein an der Achse befestigter Spiegel (B) reflektiert den Lichtschein einer elektrischen Lampe (I) auf die Skala (H). Die Bewegung der Scheibe wird durch eine Volumveränderung des Untersuchungsmaterials hervorgerufen.

Da die Retraktion in dem Ausmaß und der Schnelligkeit des Verlaufes von der Temperatur abhängig ist, wurde der ganze Apparat in einen Holzkasten eingebaut, in dem sich ein Thermometer befindet, damit man die Temperatur ständig kontrollieren kann. Auch eine Kontrolle der Luftfeuchtigkeit ist mittels eines Hygrometers und aufgestellten Verdampfers möglich (28)."

Gewinnung der Blutprobe:

"Mit einer Spritze, welche 1 cm^3 einer 3,8%igen Natriumcitratlösung enthält, werden aus der Vene 5 cm^3 Blut entnommen, so daß Zitratblut im Verhältnis 1 : 5 entsteht. Die Mischung wird in ein Reagenzglas (siliconiert) verbracht. Es werden 3 cm^3 der Probe mit 0,5 ccm phys. NaCl-Lösung versetzt, unmittelbar vor dem Versuch werden 0,4 ccm 2%iger $CaCl_2$-Lösung hinzugefügt. Vor dem Beschicken des Holzschälchens wird die Mischung nochmals dekantiert." (28)

II. Ergebnisse und Auswertung

1. Methode nach H i r s c h b o e c k , M a t i s , G r o s s :

Tab. 2

Nr.	Normalpersonen			Schwangere			Neugeborene		
	Retr. in Min.			Retr. in Min.			Retr. in Min.		
	a	b	Mw	a	b	Mw	a	b	Mw
1	26	28	27	28	23	25,5	48	58	53
2	33	28	30,5	35	27	31	27	28	27,5
3	21	25	23	42	50	46	81	80	80,5
4	38	44	41	34	38	36	31	34	32,5
5	28	35	31,5	52	40	46	38	32	35
6	41	34	37,5	58	66	62	44	34	39
7	31	32	31,5	44	52	48	31	34	32,5
8	35	38	36,5	53	62	57,5	38	39	38,5
9	42	46	44	71	66	68,5	42	46	44
10	46	36	41	72	68	70	40	46	43
11	26	30	28	51	56	53,5	33	37	35
12	49	55	52	42	37	39,5	49	59	54
13	35	39	37	48	57	52,5	40	39	39,5
14	40	45	42,5	52	43	47,5	38	36	37
15	35	33	34	31	28	29,5	42	47	45
16	45	51	48	42	37	39,5	39	33	36
17	40	33	36,5	45	51	48	39	48	43,5
18	24	30	27	28	24	26	34	31	32,5
19	54	48	51	54	48	51	37	39	38
20	44	38	41	30	34	32	57	60	58,5
21	62	50	56	48	52	50	47	54	50,5
22	55	57	56	62	56	59	57	57	57
23	58	50	54	34	29	31,5	43	40	41,5
24	38	40	39	52	59	55,5	44	48	46
25	52	45	48,5	44	38	41	44	46	45
26	43	47	45	39	36	37,5	40	45	42,5
27	25	29	27	53	48	50,5	79	78	78,5
28	30	25	27,5	42	45	43,5	56	49	52,5
29	48	38	43	38	43	40,5	70	62	66
30	32	38	35	31	27	29	42	42	42

2. Methoden nach P o n i o

Tab. 3

Nr.	a) Kügelchenmethode (Zahl der gehobenen Kugeln)			b) Längenmessung (Retraktion des Thrombus in Millimetern)		
	Normal-pers.	Schwan-gere	Neuge-borene	Normal-pers.	Schwan-gere	Neuge-borene
1	68	60	50	6	7	5
2	88	70	56	6	6,5	5
3	89	64	52	8	7	7
4	69	65	78	5	8,5	4,5
5	60	65	75	7	9,5	7
6	48	70	85	5	5	5
7	53	42	76	6	7	5
8	45	50	80	6	8	6
9	52	38	51	8	7	5
10	42	40	42	6	9	4,5
11	47	30	52	5	9	7
12	35	66	40	6	6	5
13	62	50	70	5	9	4,5
14	68	45	57	4	8	5
15	64	43	45	5	7	7
16	55	46	60	5	9	3,5
17	60	30	68	4	10	4,5
18	66	34	40	5	10	5
19	64	80	68	5	10	4,5
20	70	50	57	5	7	4,5
21	41	45	72			
22	61	52	38			
23	52	25	75			
24	45	23	83			
25	52	38	70			
26	42	28	52			
27	40	43	62			
28	40	54	75			
29	42	38	74			
30	65	61	65			

2. c) Methode nach J ü r g e n s :

Tab. 4

Ausgepreßtes Serum in ccm

Nr.	Normal-pers.	Schwan-gere	Neuge-borene	Nr.	Normal-pers.	Schwan-gere	Neuge-borene
1	0,46	0,43	0,56	11	0,49	0.40	0,45
2	0,42	0,44	0,46	12	0,45	0,42	0,50
3	0,45	0,47	0,47	13	0,47	0,32	0,44
4	0,48	0,40	0,50	14	0,49	0,40	0,47
5	0,47	0,32	0,46	15	0,42	0,38	0,50
6	0,47	0,44	0,46	16	0,42	0,44	0,50
7	0,48	0,44	0,46	17	0,42	0,37	0,42
8	0,49	0,44	0,46	18	0,46	0,40	0,48
9	0,40	0,44	0,47	19	0,47	0,34	0,47
10	0,50	0,43	0,50	20	0,44	0,41	0,51

3. Methode nach B a y e r l e , M a r x und H e l l :

Tab. 5

Normalpersonen

Zeit in Minuten	Skalen-teile	Zeit in Minuten	Skalen-teile	Zeit in Minuten	Skalen-teile
1. Versuch				2. Versuch	
0	0	59	27	0	0
9	5	65	30	5	2
12	7	68	32	9	5
18	10	80	35	12	6
23	12	83	36	18	9
25	13	95	40	37	15
29	15	105	43	40	17
36	18	108	45	53	20
41	22	115	47	56	21
53	25	120	49	59	22

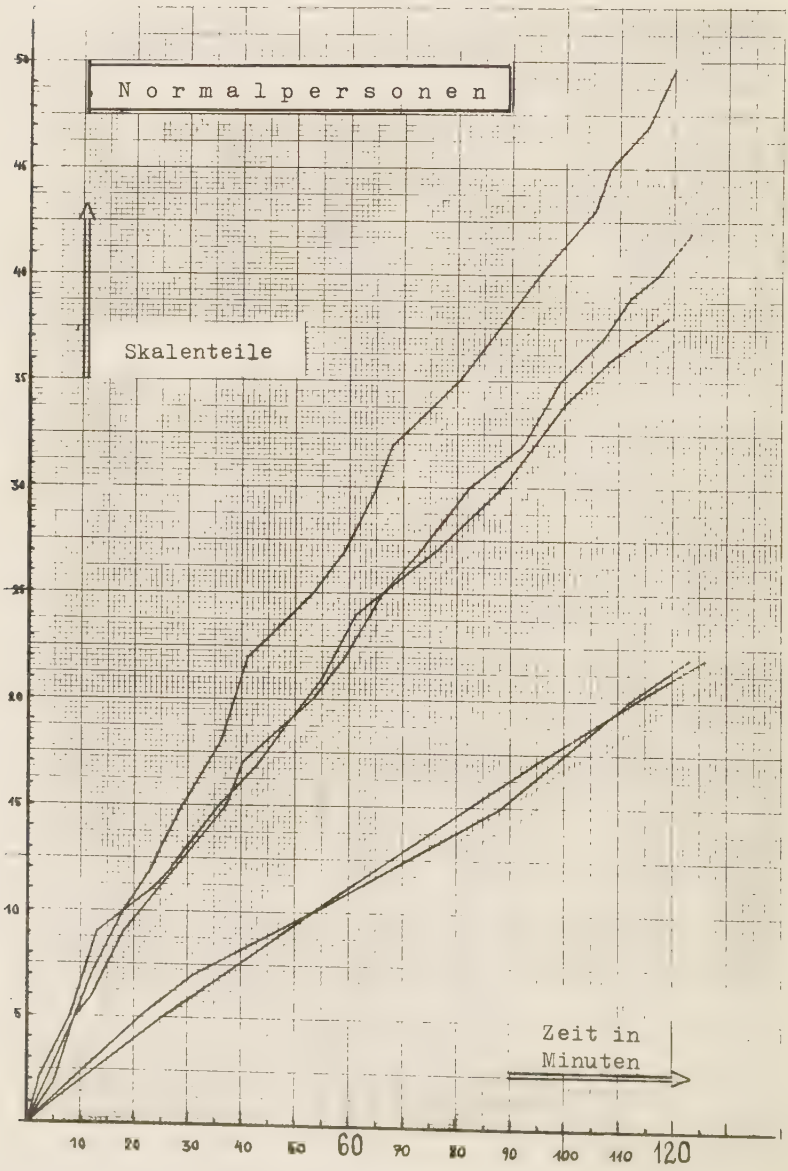
Zeit in Minuten	Skalenteile
66	25
73	27
76	28
82	30
87	31
92	32
99	35
107	37
112	39
117	40
123	42
3. Versuch	
0	0
2	2
8	5
13	9
23	11
27	12
36	15
43	17
49	19
55	21
61	24
76	27
88	30
94	32
100	34
108	36
119	38
4. Versuch	
0	0
25	5
59	11
94	17
113	20
126	22
5. Versuch	
0	0
21	5
31	7
53	10
88	15
112	20
123	22
Schwangere	
1. Versuch	
0	0
13	4
26	5
36	8
42	10
52	11
61	15
68	18
72	20
74	22
81	28
85	30
91	32
95	35
98	36
101	37
103	40
110	42
114	45
123	49
130	51
2. Versuch	
0	0
18	2
25	3
35	6
49	7
54	8
66	9
69	11
75	12
81	14
90	17
103	18
115	21
131	24
3. Versuch	
0	0
8	4
16	8
31	12
40	14
55	19
66	21
78	24
87	26
100	30
105	31
117	34
125	36
4. Versuch	
0	0
15	2
38	5
70	10
95	13
107	15
127	18

Zeit in Minuten	Skalenteile
5. Versuch	
0	0
14	3
22	5
36	8
75	13
112	18
132	21
Neugeborene	
1. Versuch	
0	0
7	2
10	3
14	5
19	7
20	8
22	10
25	11
27	13
33	15
39	16
42	18
44	19
49	20
57	22
62	23
66	25
68	27
73	28
78	30
82	32
88	33
98	35
103	37
112	38
120	40

Zeit in Minuten	Skalenteile
2. Versuch	
0	0
10	5
14	8
18	10
43	20
45	22
48	25
53	27
54	28
60	30
65	33
76	37
80	38
82	39
86	40
90	42
94	43
101	44
103	45
113	48
3. Versuch	
0	0
9	5
14	8
31	16
41	20
54	25
62	29
69	33
93	40
102	43
107	45
113	47
119	50

Zeit in Minuten	Skalenteile
4. Versuch	
0	0
10	2
15	3
20	5
27	7
32	8
36	10
40	11
44	15
54	18
60	20
67	22
72	23
79	25
85	27
88	28
105	33
120	38
5. Versuch	
0	0
5	3
9	5
16	8
26	13
33	16
37	20
40	22
45	23
51	25
59	29
68	33
72	33
80	34
91	37
111	40
120	42

Die Ergebnisse aus den Versuchen nach M a r x , B a y e r l e und H e l l sind im folgenden graphisch dargestellt:



A u s w e r t u n g :

1. Methode nach H i r s c h b o e c k , M a t i s , G r o s s :

	Mittelwert (arithmetischer) $M = \frac{\sum m_v}{30}$	Standardabweichung (mittlere quadr.Abw.) $s = \sqrt{\frac{\sum (m_v - M)^2}{30-1}}$	Streuung (mittlere quadr.Str.) $s^2 = \frac{\sum (m_v - M)^2}{30-1}$
Normalpersonen	39 min	± 14,3 min	206,7 min
Schwangere	45 min	± 18 min	324,5 min
Neugeborene	46 min	± 18,9 min	355,7 min

Sicherung:

		Grad der Sicherung
1) Normalpersonen - Schwangere $P_v - P_{v+1} = 5,86$	$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{}_{+1}} = 23,05$	ø
2) Normalpersonen - Neugeborene $P_v - P_{v+1} = {}_{6,48}$	$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{}_{+1}} = 23,72$	ø

2. Methoden nach F o n i o :

a) Kügelchenmethode

	Mittelwert (arithmetischer) $M = \frac{\sum m_v}{30}$	Standardabweichung (mittlere quadr.Abw.) $s = \sqrt{\frac{\sum (m_v - M)^2}{30-1}}$	Streuung (mittlere quadr.Str.) $s^2 = \frac{\sum (m_v - M)^2}{30-1}$
Normalpersonen	56 Kugeln	± 14	199

Schwangere	48 Kugeln	± 15	221
Neugeborene	62 "	± 14	193

Sicherung:

Grad der Sicherung

1) Normalpersonen - Schwangere
$P_v - P_{v+1} = 8$
$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{+1}} = 20,5$ — Ø

2) Normalpersonen - Neugeborene
$P_v - P_{v+1} = 6$
$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{+1}} = 19,8$ — Ø

b) Längenmessung

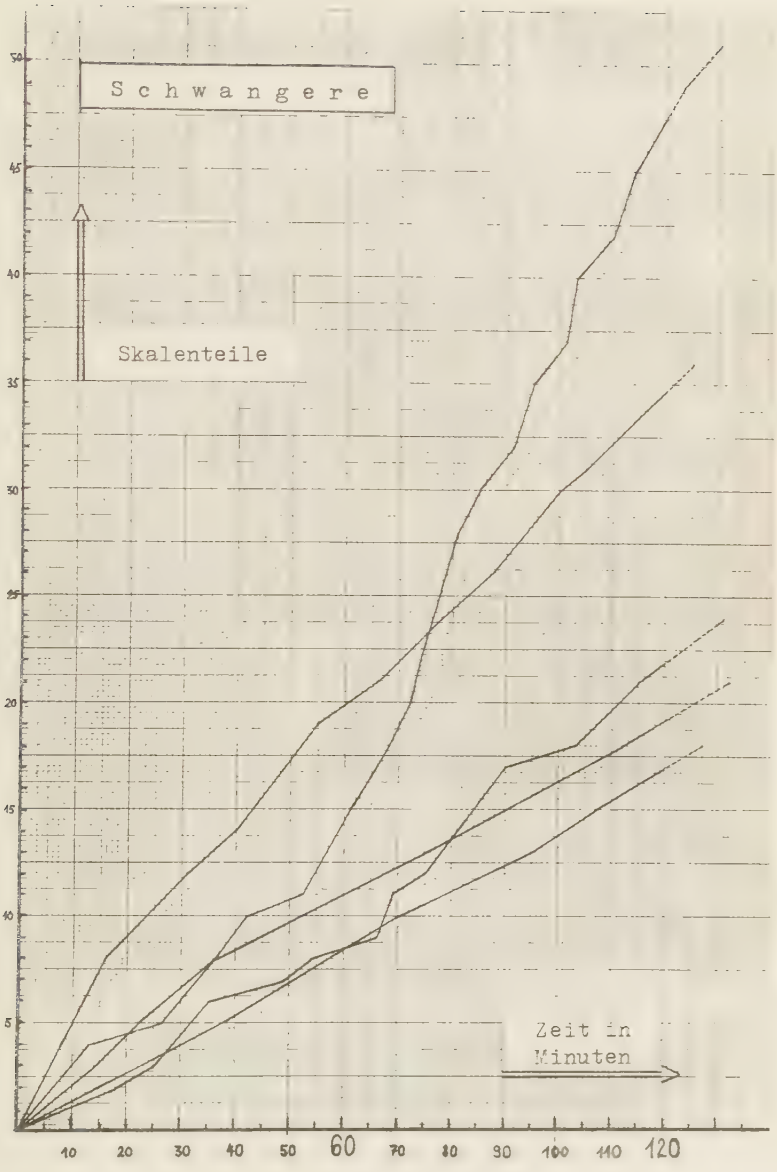
	Mittelwert (arithmetischer) $M = \frac{\sum m_v}{20}$	Standardabweichung (mittlere quadr.Abw.) $s = \sqrt{\frac{\sum (m_v - M)^2}{20-1}}$	Streuung (mittlere quadrat.Str.) $s^2 = \frac{\sum (m_v - M)^2}{20-1}$
Normalpersonen	6 mm	± 1	1,2
Schwangere	8 mm	± 1	2,1
Neugeborene	5 mm	± 1	1,0

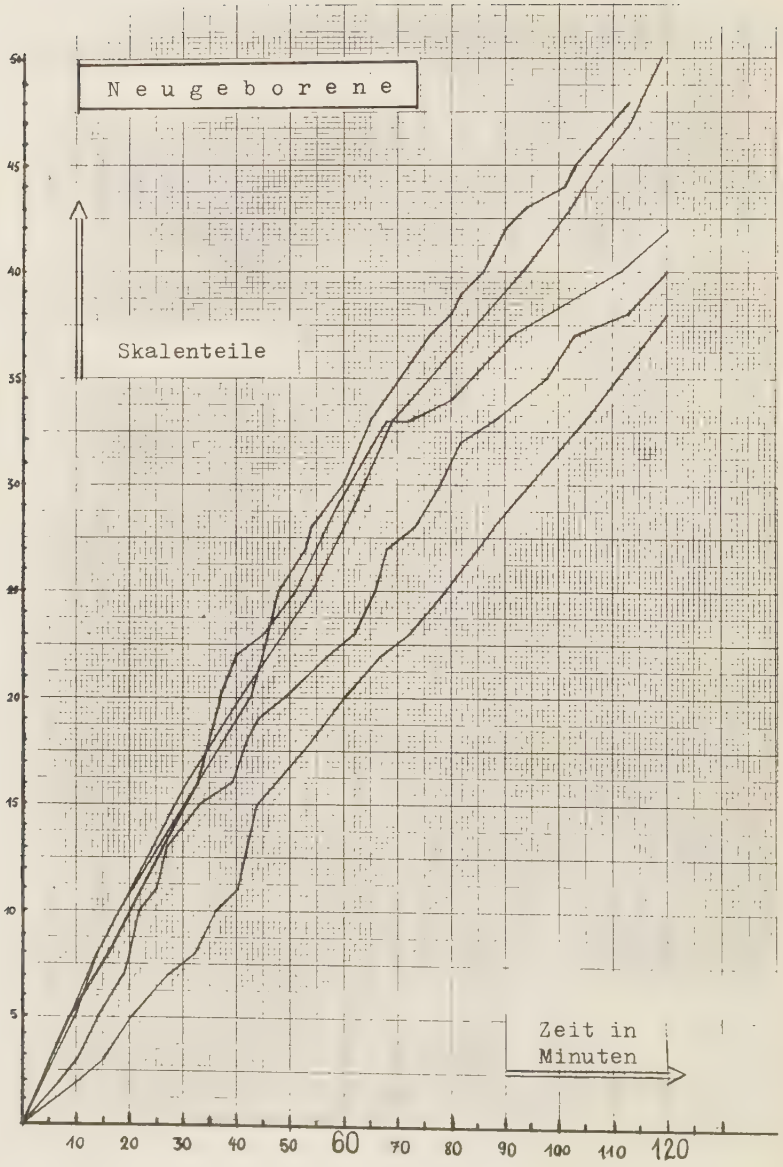
Sicherung:

Grad der Sicherung

1) Normalpersonen - Schwangere
$P_v - P_{v+1} = 2,4$
$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{+1}} = 1,8$ — Ø

2) Normalpersonen - Neugeborene
$P_v - P_{v+1} = 0,4$
$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_v^2{+1}} = 1,5$ — Ø


Schwangere
Skalenteile
Zeit in Minuten
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120


Neugeborene
Skalenteile
Zeit in Minuten
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120

2. c) Methode nach J ü r g e n s :

	Mittelwert (arithmetischer) $M = \frac{\sum m_v}{20}$	Standardabweichung (mittlere quadr. Abw.) $s = \sqrt{\frac{\sum (m_v - M)^2}{20-1}}$	Streuung (mittlere quadr. Str.) $s^2 = \frac{\sum (m_v - M)^2}{20-1}$
Normalpersonen	0,46 ccm	$\pm$ 0,03	$0,9 \times 10^{-3}$
Schwangere	0,41 ccm	$\pm$ 0,04	$1,8 \times 10^{-3}$
Neugeborene	0,48 ccm	$\pm$ 0,04	$0,9 \times 10^{-3}$

Sicherung:

		Grad der Sicherung
1) Normalpersonen - Schwangere $P_v - P_{v+1} = 0,05$	$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_{v+1}^2} = 0,05$	ø
2) Normalpersonen - Neugeborene $P_v - P_{v+1} = 0,02$	$\hat{d} = \sqrt{s_v^2 + s_{v+1}^2} = 0,04$	ø

Die Differenz der Mittelwerte muß größer sein als die 4 - fache Standardabweichung der Differenz, damit der Unterschied der Mittelwerte echt ist.

Das ist bei unseren Werten nicht der Fall.

Vertrauensintervall bei den Methoden nach Fonio und Jürgens: unter 1 000 Fällen ist 1 Wert als unsicher anzusehen.

Bei den Methoden nach Hirschboeck, Matis, Gross, nach Fonio (Längenmessung) und nach Jürgens wurden die Mittelwerte nur aufgerundet wiedergegeben, da die Standardabweichungen so groß sind.

3. Methode nach B a y e r l e , M a r x und H e l l :

Berechnung der Mittelwerte der fünf Vergleichsreihen bei Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen für die gemessenen Zeitpunkte

Tab. 6

Normalpersonen:

Min.	Sk_1	Sk_2	Sk_3	Sk_4	Sk_5	M
0	0	0	0	0	0	0
10	6	5	6	2	2	4,2
15	9	7	9	3	3	6,0
20	11	10	10	4	5	8,0
25	13	11	11	5	6	9,2
30	15	13	13	6	7	10,8
40	21	17	16	7	8	13,8
50	24	19	19	9	9	16,0
60	28	23	22	11	11	19,0
70	32	26	26	12	12	21,6
80	35	29	28	14	13	23,8
90	38	32	31	16	15	26,4
100	41	35	34	17	17	28,8
110	45	38	36	19	19	31,4
120	49	41	38	21	22	34,2

Tab. 7

Schwangere:

Min.	Sk_1	Sk_2	Sk_3	Sk_4	Sk_5	M
0	0	0	0	0	0	0
10	3	2	5	1	1	2,4
15	4	2	8	2	3	3,8
20	4,5	3	9	3	4	4,8
25	5	3	10	3,5	6	5,4
30	6	5	12	4	7	6,8

Min.	Sk_1	Sk_2	Sk_3	Sk_4	Sk_5	M
40	9	6	14	5	8	8,4
50	11	7	17,5	7	9	10,2
60	15	8	20	8	11	12,4
70	19	11	22	10	12	14,[illegible]
80	27	14	24	11	14	18,0
90	32	17	27	12	16	20,8
100	37	17,5	30	13,5	17,5	23
110	42	20	32	15	19	25,6
120	47	22	35	17	20	28,2

Tab. 8

Neugeborene:

Min.	Sk_1	Sk_2	Sk_3	Sk_4	Sk_5	M
0	0	0	0	0	0	0
10	3	5	5	2	5	4,0
15	5	8	8	3	8	6,4
20	8	10	11	5	11	9,0
25	11	12	13	6	12	10,8
30	14	14	16	7,5	14	13,0
40	17	19	18	11	22	17,4
50	20	25	23	17	26	22,2
60	22,5	30	27	20	29	25,6
70	27,5	35	32,5	22,5	32,5	30,0
80	31	38	36	25	34	32,8
90	33,5	42	39	27	37	35,6
100	36	44	41	32	40	38,6
110	38	47	44	34	41	40,8
120	40	49	47	38	42	43,2

Zusammenstellung der Mittelwerte und Streuungen bei Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen. Daraus Berechnung der statistischen Sicherung.

Tab. 9

Normalpersonen

Min.	M_I+)	s^2	s
10	4,2	4,20	2,1
15	6,0	8,00	2,8
20	8,0	10,50	3,2
25	9,2	12,20	3,5
30	10,8	16,20	4,0
40	13,8	36,70	6,1
50	16,0	45,00	6,7
60	19,0	58,50	7,7
70	21,6	82,80	9,1
80	23,8	95,70	9,8
90	26,4	104,15	10,2
100	28,8	123,20	11,1
110	31,4	139,30	11,8
120	34,2	150,70	12,3

Tab. 10

Schwangere

Min.	M_{II}+)	s^2	s
10	2,4	2,80	1,5
15	3,8	6,20	2,5
20	4,8	6,21	2,5
25	5,4	7,76	2,8
30	6,8	9,70	3,1
40	8,4	12,30	3,5
50	10,2	18,96	4,4
60	12,4	25,25	5,0

Min.	M_{II}+)	s^2	s
70	14,8	28,70	5,4
80	18,0	49,50	7,0
90	20,8	69,70	8,4
100	23,0	98,94	9,9
110	25,6	113,41	10,7
120	28,2	157,70	12,6

Tab. 11

Neugeborene

Min.	M_{III}+)	s^2	s
10	4,0	2,00	1,4
15	6,4	5,30	2,3
20	9,0	6,50	2,6
25	10,8	7,70	2,8
30	13,0	10,56	3,3
40	17,4	16,30	4,0
50	22,2	13,70	3,7
60	25,6	16,06	4,0
70	30,0	25,00	5,0
80	32,8	25,70	5,1
90	35,6	33,21	5,8
100	38,6	21,80	4,7
110	40,8	25,70	5,1
120	43,2	21,70	4,7

+) M_I = arithmetischer Mittelwert bei Normalpersonen;

M_{II}= arithmetischer Mittelwert bei Schwangeren;

M_{III}= arithmetischer Mittelwert bei Neugeborenen

Der Grad der Sicherheit (Normalpersonen - Schwangere sowie Normalpersonen - Neugeborene) beträgt bei jedem einzelnen Versuch der Tabellen 9, 10 und 11 = Ø.

Zur Methode nach B a y e r l e , M a r x und H e l l :

Über den gesamten Kurvenverlauf lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Das gilt auch, wenn man 10% Irrtum zuläßt, d.h. von 100 Fällen mögen 10 nicht in unser Intervall fallen.

Diskussion

I.

Zur Methodik

1. Methode nach Hirschboeck, Matis, Gross

Diese Methode zeichnet sich gegenüber den anderen von uns verwandten Verfahren durch große Einfachheit aus. Sie eignet sich daher wohl recht gut zu klinischen Untersuchungen; den Kliniker interessieren vor allem größere Abweichungen vom Mittelwert als Hinweis auf mögliche haemorrhagische Diathesen vor Operationen und dergleichen. Die Methode wird wohl zu Recht als für den klinischen Gebrauch völlig ausreichend bezeichnet.

Dennoch sind wir uns nach unseren eigenen Erfahrungen darüber im klaren, daß hier verschiedene Fehlerquellen mitspielen, die wir nicht gänzlich ausschalten konnten. Besonders sei auf die folgenden hingewiesen:

a) Einfluß der Temperatur: Bevor der Bluttropfen in das Ricinusöl verbracht werden kann, ist er dem Kontakt der Pipettenwand für einige Zeit ausgesetzt; das bedeutet, daß gewisse Schwankungen der Temperatur nicht vermieden werden können. Diesen störenden Einfluß versuchten wir aber dadurch einzuschränken, daß wir bei allen Blutabnahmen auf gleiche Weise (d.h. mit gleicher Geschwindigkeit) arbeiteten.

b) Thrombokinasebeimengung: Die Störungen durch Freiwerden von Gewebsthrombokinase erscheinen uns bedeutsamer. Bei Verwendung von Kapillarblut läßt sich eine solche Beimischung nicht vermeiden. Zwar verzichteten wir darauf, das Blut aus der Stichwunde auszudrücken; den ersten erscheinenden Tropfen entfernten wir überdies. Aber der Gehalt an Gewebsthrombokinase bei verschiedenen Versuchspersonen ist sicher nicht derselbe (es gibt vollsaftige und trockene Gewebe.) Man ist

daher gezwungen, bei den Versuchspersonen verschieden tief einzustechen, wenn man die gleiche Blutmenge freisetzen möchte.

c) Messung der Größe des ausgetretenen Serumtropfens: Im Gegensatz zu den übrigen Methoden kann das Ergebnis (nämlich die Größe des Serumtropfens) nicht mit Hilfe einer Apparatur abgelesen werden. Die Bestimmung dieser Größe nach dem Augenmaß ist daher naturgemäß bis zu einem gewissen Grade subjektiv.

Daß die Methode mit einer nicht unerheblichen Fehlerbreite behaftet ist, geht aus der großen Differenz der beiden Parallelversuche bei derselben Versuchsperson hervor. Dafür dürften in erster Linie die beiden letztgenannten Gesichtspunkte verantwortlich sein.

2. Methoden nach F o n i o und J ü r g e n s

a) Einfluß der Temperatur und der Versuchsdauer: Im Unterschied zur vorhergenannten Methode sind hier Temperaturschwankungen zu Beginn des Versuchs (Blutabnahme, Zentrifugation, Abpipettieren des Plasmas) ohne Belang. Erst beim eigentlichen Retraktionsvorgang, also nach der Rekalzifikation, muß Temperaturkonstanz gewährleistet sein. Das geschieht in ausreichendem Maße durch das Wasserbad.

Bei der Kügelchenmethode waren wir gezwungen, für jeden Versuch jeweils zwei Reihen anzusetzen; erstens eine Serie mit 30, 40, 50, 60, 70 Kugeln. Hatte sich nach einer Stunde gezeigt, daß z.B. 50 Kugeln noch gehoben worden waren, 60 und mehr Kugeln nicht mehr, so wurde jetzt die zweite Serie angesetzt: 50, 52, 54 usw. bis 60 Kugeln. Durch dieses Vorgehen konnten wir auch mit geringeren Blutmengen genauer differenzieren.

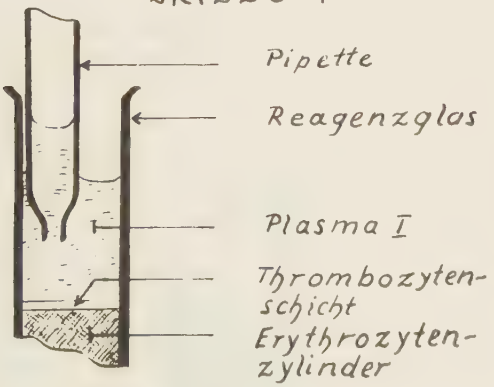
Wie nun aus der Literatur ersichtlich, ist es gleichgültig, ob das Plasma sofort verarbeitet wird oder eine Zeitlang stehenbleibt. Die Retraktilität des Plasmas bleibt relativ lange erhalten. Bei unseren Versuchen blieb das Plasma nicht länger als höchstens drei Stunden bis zum Versuch stehen.

b) Thrombokinasebeimengung: Der Fehler durch Thrombokinasebeimengung kann bei diesem Verfahren ebenfalls vernachlässigt werden. Es wird lediglich die Venenwand bei der Blutentnahme lädiert, die Kanüle liegt im Venenlumen. Vor allem arbeiteten wir mit mindestens 20 ccm Blut, in denen etwaige Thrombokinasebeimengungen gleichmäßig verteilt sind. (Es ist allerdings möglich, daß der Thrombokinasebeimengung bei der Abnahme aus der Nabelvene etwas größere Bedeutung zukommt).

c) Mischen des Blutes mit Natrium-Citrat-Lösung (2,5% 9:1): Dieses Verhältnis konnte bei der Blutabnahme nicht in jedem Falle genau gewahrt werden. Wenn die Blutmenge zu gering war, mußte die Probe natürlich verworfen werden. War sie zu groß, so glichen wir den Fehler unmittelbar nach der Abnahme durch Zugabe einer entsprechenden Menge Citratlösung aus.

d) Abpipettieren des überstehenden Plasmas I: Nach der Zentrifugation (3 Min. bei 2500 U/Min.) liegt ein großer Teil der Plättchen als dünne Schicht auf dem Erythrozytenzylinder, das überstehende Plasma I enthält einen weiteren Anteil an Thrombozyten in gleichmäßiger Suspension.
(Vgl. Skizze 1 !)

Skizze 1



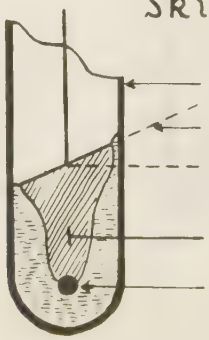
Das Absaugen des Plasmas kann leicht zu Wirbelbildungen führen. Dadurch können u.U. wechselnde Anteile der unteren Thrombozytenschicht angesaugt werden. Das muß nach den Feststellungen des ersten Abschnittes zu erheblichen Störungen führen. Diese Fehlerquelle versuchten wir auszuschalten (1) durch ganz langsames Absaugen des Plasmas (es wurden nur Pipetten mit Spritzenaufsatz verwandt), (2) dadurch, daß wir nicht das gesamte Plasma absaugten. Eine restierende Menge von etwa 0,5 cm Höhe wurde im Reagenzglas belassen.

e) Ablesen der Ergebnisse: Wieder im Unterschied zur vorher genannten Methode spielt der genaue Zeitpunkt der Ablesung keine Rolle, da die Thromben definitiv stehenbleiben. Die Genauigkeit der Ablesung leidet unter subjektiven Momenten ebenfalls praktisch nicht.

aa) F o n i o , Kügelchenmethode:
Die letzte Probe, die gerade noch eine Retraktion aufweist, ist fast immer deutlich zu erkennen. Wenn Zweifel bestanden, ob noch Retraktion vorlag oder nicht mehr (bei der zweiten Serie), hielten wir die vorhergehende Probe (die also noch deutliche Retraktion aufwies) als Endergebnis fest. Der Unterschied von einer zur nächsten Probe in der zweiten Serie betrug, wie aus dem Obigen ersichtlich, nur 2 (ausnahmsweise 3) Kugeln.

bb) F o n i o , Längenmessung:
Die Längenmessung des Thrombus erfolgte mit dem Stechzirkel. Da die Stempelebene manchmal geneigt ist, gingen wir von dem Punkt des Stempelrandes aus, um den die Ebene verkantet ist. (Vgl. Skizze 2 !)

Skizze 2



cc) Methode nach J ü r g e n s :

Die Adhäsion der Flüssigkeit an der Wand des Takata-Röhrchens bedingt, daß bei der Messung der ausgepreßten Serummenge ein Teil des Serums nicht in die Pipette gelangt. Der dadurch bedingte Fehler dürfte aber in jedem Falle gleich groß sein, da Form und Größe der Untersuchungsmaterialien immer gleich waren.

3. Methode nach B a y e r l e , M a r x und H e l l

a) Einfluß der Temperatur:

Zu Beginn (von der Blutabnahme bis zur Rekalzifikation) war das Blut etwa 10 Min. lang niederen Temperaturen ausgesetzt. Sofort nach dem Rekalzifizieren wurde die Probe (3 ccm Vollblut) in das Holzschälchen verbracht, welches zuvor im Thermostaten auf 37° C erwärmt worden war. Der Untersuchungsapparat stand während der Versuche ebenfalls im Thermostaten bei 37°C, die Klappe des Apparates war geöffnet.

b) Thrombokinasebeimengung:

In Bezug auf die freigesetzte Thrombokinasebeimengung gilt zunächst praktisch dasselbe wie für die Versuche nach Fonio und Jürgens. (Möglicherweise macht sich die freigesetzte Thrombokinase hier etwas stärker bemerkbar dadurch, daß sie in nur 5 ccm Blut verteilt wird.) Daß das Blut bei Normalpersonen und Neugeborenen auf verschiedene Weise entnommen wird, einmal aus der Armvene (ebenso bei Schwangeren), das andere Mal aus dem sinus sagittalis superior, dürfte belanglos sein.

c) Ablesen der Ergebnisse:

Die Skala des Apparates erlaubt ein recht genaues Ablesen der Werte, zumindest dann, wenn der Lichtstrahl genau auf einem Teilstrich liegt. (Werte zwischen den Teilstrichen müssen geschätzt werden, woraus sich der z.T. etwas gezackte Kurvenverlauf bei der Auswertung erklärt.)

d) Mischen des Blutes mit Natrium-Citrat-Lösung:

Die Mischung des Blutes mit Natriumcitratlösung (1 : 5) konnte bei allen angestellten Versuchen genau durchgeführt werden;

der Zusatz von 0,5 ccm physiologischer NaCl-Lösung bereitet keinerlei Schwierigkeiten.

Ein weiterer Vorteil ist, daß die im vorigen Abschnitt erörterten, durch die Zentrifugation bedingten Fehlerquellen hier entfallen.

II.

Zu unseren Ergebnissen

Die Auswertung der Ergebnisse aus allen fünf Versuchsreihen ergibt, daß ein signifikanter Unterschied der Retraktionswerte zwischen Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen nicht besteht. Die physiologischen Werte schwanken in weiten Grenzen, wie schon aus den Untersuchungen F o n i o s hervorgeht. Der Autor, auf dessen Arbeiten die eigenen Untersuchungen im wesentlichen basieren, nennt als physiologische Streubreite 224 - 588 dyn.

Im Gegensatz zu den eigenen Befunden hatte aber Fonio (an 26 Graviden) festgestellt, daß die Retraktion ab dem 4. Schwangerschaftsmonat erniedrigt sein soll, und zwar parallel dem Verlaufe der Blutkörperchensenkungsreaktion. Am Ende der Gravidität seien die Werte maximal erniedrigt (Befund an 24 Graviden) (15;16).

Es bleibt die Frage, ob sich die von Fonio erhobenen Befunde auf Grund schon bekannter Verhältnisse rein theoretisch erklären lassen könnten oder nicht. Es wäre somit auf das Verhalten der die Retraktion beeinflussenden Faktoren bei Schwangeren (und Neugeborenen) im Vergleich zu den Normalpersonen einzugehen. Die am markantesten einwirkenden Faktoren sind das Fibrinogen und die Thrombozyten. (Im folgenden berufen wir uns auf die Monographie von Beller: "Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen" (2)).

Fibrinogen: "Die Erhöhung des Fibrinogens in der Gravidität scheint unbestritten. J ü r g e n s fand am Ende der Gravidität gegenüber dem Normalen einen deutlichen Fibrinogenanstieg ebenso wie K y l i n , R u s h , M i l l s , M a r c h e t t i . Nach S c h u l z verschieben sich die Fibrinogenwerte in der Gravidität immer mehr an die obere Grenze der Norm, ohne allerdings die ja bekanntlich große physiologische Streubreite zu überschreiten. Z i n s e r stellte mit der Methode von Howe einen Anstieg, der sich im 6. Monat

und in der Eröffnungsperiode am stärksten bemerkbar machte, fest. M a r g u l i s beobachtete Werte von 230 - 110 mg%, die sich im Wochenbett nicht wesentlich verminderten, gegenüber den Werten anderer Autoren aber recht tief liegen ... Nach K r a u l wird am Ende der Gravidität im Durchschnitt ein Fibrinogenspiegel von 500 mg% erreicht...

Im Nabelvenenblut wurden normale (K o l l e r , S m i t h , R u s h) oder erhöhte (M i l l s) Werte gefunden. Die meisten Autoren kamen ebenso wie wir zu dem Ergebnis, daß das Fibrinogen gegenüber dem der Mutter stark herabgesetzt ist (M a r x und B a y e r l e , V a l q u i s t et al., P f a u , D e S o u s a et al., N a e s l u n d). L a r r i e u et al. konnten ebenfalls eine Verminderung des Fibrinogens nachweisen, und die Werte von R u n g e und H a r t e r t wie auch von D e S o u s a et al. decken sich beinahe zahlenmäßig mit den unsrigen, obwohl sie nach anderen Methoden bestimmt wurden.

Eine grundsätzliche Bedeutung kommt den neueren Arbeiten von B u r s t e i n et al. zu . Diese Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß sich das Fibrinogen des Neugeborenen qualitativ von dem des Erwachsenen unterscheidet... Beim Neugeborenen ist das Fibrinogengerinnsel transparenter und starrer als das des Erwachsenen und auch weniger komprimierbar. Es hat deutlich eine andere Struktur."

Sinngemäß das gleiche gibt gekürzt eine andere Stelle der gleichen Arbeit wieder: Gravidität und Geburt: "Die Fibrinogenwerte liegen innerhalb der physiologischen Streubreite an der oberen Grenze der Norm. Besonders hierdurch dürfte die Erhöhung der maximalen Thrombusfestigkeit im Thrombelastogramm bedingt sein, ..." Nabelvene: "Die Fibrinogenwerte liegen im Nabelvenenblut an der unteren Grenze der physiologischen Streubreite, sie betragen im Durchschnitt weniger als die Hälfte der mütterlichen Werte."

Thrombozyten: " R u n g e et al. fanden die Plättchenzahl (ausgezählt im Phasenkontrastverfahren) von Mutter- und Nabelvenenblut nicht sehr unterschiedlich. Sie schwankten von

100 000 - 300 000 / mm^3. S c h w e r i n stellte jedoch unter der Geburt eine deutliche Vermehrung von Mikroformen fest. B e l l w i n k e l gibt eine Zusammenstellung der Arbeiten von älteren Autoren und kommt selbst zu dem Schluß, daß die Thrombozytenwerte in der Schwangerschaft und unter der Geburt innerhalb der statistischen Fehlerbreite liegen, ebenso wie beim Neugeborenen."

Somit liefern weder die Konzentrationen des Fibrinogens noch die der Thrombozyten eine Erklärung dafür, weshalb die Retraktion in den letzten Schwangerschaftsmonaten vom Normalwert abweichen sollte. Beides spricht vielmehr zunächst dafür, daß auch in der Schwangerschaft die Werte innerhalb der physiologischen Streubreite liegen müssen. Die im folgenden zu erwähnenden Faktoren sprechen ebenfalls in diesem Sinne.

Wir möchten auf jeden Fall auch das Prothrombin und das Thromboplastin an dieser Stelle betrachten, obwohl ein direkter Einfluß dieser Faktoren auf die Retraktion teilweise geleugnet wird, wie wir oben gesehen hatten.

Prothrombin: " L o e l i g e r und K o l l e r untersuchten in 40 Fällen die Prothrombinwerte unter der Geburt und im Nabelvenenblut und stellten bei der Graviden normale, im Nabelvenenblut aber stark erniedrigte Werte fest. Nach S c h u l t z e und S c h w i c k dagegen ist das Prothrombin unter der Geburt geringfügig erhöht... Im Nabelvenenblut stellten sie eine Verminderung des Prothrombins fest, ein Ergebnis, das sich mit dem anderer Autoren deckt (D e S o u s a et al., O w r e n , L a r r i e u et al., D e N i c o l a , C i u l l a u.a.)" (zit. nach Beller (2)). Ganz ähnlich sind die Ergebnisse des Autors: "... sodaß eine Erhöhung des Prothrombingehaltes in der Gravidität und unter der Geburt als physiologisch anzusehen ist." (zit. nach B e l l e r (2)).

Thromboplastin: "... haben wir in der Gravidität und unter der Geburt keine vermehrte Aktivität einer der drei Komponenten der Thromboplastinaktivierung beobachtet..."

"Ganz anders liegen die Verhältnisse im Nabelvenenblut... Wir beobachteten eine sehr starke Verzögerung der Aktivierung

der Thromboplastinbildung und eine Verminderung der Thromboplastinmenge..." (zit. nach B e l l e r (2)).

Erythrozyten: Im Unterschied zu den bisher betrachteten Faktoren bestehen hier deutliche Unterschiede zwischen Blut von Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen.

Bei der Graviden sinkt die Erythrozytenzahl vom 4. Schwangerschaftsmonat ab laufend, das Blut des Neugeborenen ist durch eine Polyglobulie gekennzeichnet. Demnach wirkt sich in den letzten Schwangerschaftsmonaten die Hemmung der Retraktion durch die korpuskulären Elemente weniger stark aus (die erwähnten retraktionsfördernden Kräfte in den Erythrozyten dürften in diesem Zusammenhang vernachlässigt werden); dann wäre in der Schwangerschaft eher eine gesteigerte Retraktion zu erwarten - wenn nicht die hohen Fibrinogenmengen dem entgegenstünden. Beim Neugeborenen verhält es sich umgekehrt:"O l e s e und P a u l s e n glauben schließlich, beim Neugeborenen eine umgekehrte Proportionalität zwischen der Zahl der Erythrozyten und dem Fibrinogengehalt gesehen zu haben" (zit. nach B e l l e (2)).

So werden auch hier die beiden entgegengesetzten Einflüsse - Fibrinogenkonzentration und Hämatokritwert - mehr oder weniger kompensiert.

Der Faktor Erythrozyten kann umso weniger die Erklärung für die Resultate F o n i o s sein, als diese Resultate mit den Plasmamethoden gewonnen wurden, bei denen die Erythrozyten von vornherein eliminiert waren, und eine derartige Deutung wird von Fonio selbst abgelehnt.

Statt dessen führt der Autor zwei Hypothesen ins Feld, die nach seiner Ansicht eine Erklärung für seine Resultate liefer könnten:

1) "Nach L a g e r c r a n z besteht während der normalen Schwangerschaft eine absolute und eine relative Vermehrung des α - und ß-Globulins sowie des Fibrinogens. Nach W u h r m a n n ist diese Linksverschiebung gegen die grobdisperse Phase hin von ausschlaggebender Bedeutung für die ernöhte Senkungsreaktion." (zit. nach F o n i o (14)). F o n i o hält es für

möglich, daß auch die Thrombozyten in ähnlicher Weise beeinflußt werden und dadurch andere Eigenschaften annehmen, ohne aber eine Erklärung für einen derartigen Vorgang geben zu können.

2) Nach dem Austausch von Normal- und Schwangerschaftsthrombozyten sollen sich die Proben mit den Schwangerenthrombozyten ebenfalls schwächer retrahieren. "Dieser Befund spricht dafür, daß den Thrombozyten der Graviden eine schwächere retraktionsauslösende Wirkung zukommt als den Thrombozyten der Normalpersonen, mit anderen Worten, daß sie gegenüber den Normalthrombozyten in Bezug auf die Retraktion insuffizient sind" (14).

Demgegenüber sei auf folgende Tatsachen hingewiesen:

1) Wir selbst untersuchten fast ausschließlich Gravide in den letzten Schwangerschaftsmonaten (hauptsächlich im 7. - 10. Schwangerschaftsmonat), in denen die Abweichungen der Retraktionswerte nach Fonio ja am stärksten sein sollen. Auch mit den von Fonio angegebenen (von uns allerdings in der beschriebenen Weise modifizierten) Verfahren sahen wir diese Abweichungen nicht.

2) Bei einer Streubreite von 224 - 588 dyn (s.o.) der Resultate Fonios berechnet sich deren Mittelwert auf 406 dyn. Die Streuung beträgt dann 45%.

Die Streubreite bei den Versuchen nach B a y e r l e , M a r x und H e l l ist etwa gleich groß, nämlich

41 % (Normalpersonen)
46 % (Schwangere)
21 % (Neugeborene);

dem entspricht ungefähr auch die Streubreite bei der Methode nach H i r s c h b o e c k , M a t i s und C r o s s :

37 % (Normalpersonen)
40 % (Schwangere)
41 % (Neugeborene).

Demgegenüber liegen die Werte für die einfache Streuung bei unseren übrigen Versuchen tiefer, nämlich

bei der Kügelchenmethode:	25 % (Normalpersonen)
	31 % (Schwangere)
	23 % (Neugeborene);
bei der Längenmessung:	17 % (Normalpersonen)
	13 % (Schwangere)
	20 % (Neugeborene);
bei der Methode nach	7 % (Normalpersonen)
J ü r g e n s :	10 % (Schwangere)
	8 % (Neugeborene)

(Die Umrechnung von mg auf dyn bei der Kügelchenmethode erscheint uns nicht erforderlich, da es nur auf die relativen Werte ankommt).

Wir verzichteten aus zwei Gründen darauf, Schwangeren- und Normal- (bzw. Neugeborenen-) thrombozyten untereinander auszutauschen. Bei einem solchen Thrombozytenaustausch müssen die Plättchenzahlen mit genügender Sicherheit bestimmt werden können, wenn die Resultate nicht durch den Zufall bedingt sein sollen. Die Thrombozytenzählung ist jedoch technisch nicht einfach und mit Fehlerquellen behaftet.

Vor allem aber bieten ja unsere Versuche keinen Anhalt dafür, daß sich die Thrombozyten in den letzten Schwangerschaftsmonaten abweichend von denen der Nichtschwangeren und Neugeborenen verhalten. Dann steht auch keineswegs zu erwarten, daß dies dann der Fall wäre, wenn Schwangerenthrombozyten in das Plasma Nichtschwangerer oder Neugeborener verbracht würden. (Doch selbst, wenn sich die Thrombozyten in einem solchen fremden Plasma tatsächlich anders verhielten als in ihrem ursprünglichen, wäre damit für unsere Fragestellung wenig gewonnen, da es uns ja auf die physiologischen Verhältnisse ankommt.)

Beide bereits hervorgehobenen Momente, die Untersuchung der Schwangeren gerade in den letzten Schwangerschaftsmonaten sowie die teilweise weit geringere Streubreite unserer Methoden im Vergleich zu derjenigen F o n i o s erscheinen uns wesentlich bei unseren Untersuchungen, ferner die Tatsache, daß wir mit Absicht differente Methoden verwandten, deren Ergebnisse ja, wie wir gesehen haben, miteinander übereinstimmen.

Da Fonio selbst keine eigentliche Erklärung für seine eigenen Resultate liefert, die bisher bekannten Faktoren, nämlich das mengenmäßige Verhalten der einzelnen Blutgerinnungsfaktoren bei Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen, vielmehr auch theoretisch ganz zugunsten der von uns erhobenen Befunde sprechen, kommen wir abschließend zu dem Ergebnis, daß ein signifikanter Unterschied der Retraktionswerte zwischen Normalpersonen, Schwangeren und Neugeborenen nicht besteht.

Zusammenfassung

Mit Hilfe verschiedener Untersuchungsmethoden wird die Retraktion bei Normalpersonen (Nichtschwangeren), Schwangeren und Neugeborenen gemessen. Die Werte werden miteinander in Beziehung gesetzt.

I. Beschreibung der Faktoren, welche die Retraktion beeinflussen. Das sind in erster Linie das Fibrinogen und die Thrombozyten, ferner Thrombin, Thrombokinase, Temperatur, Oberflächenbeschaffenheit der Gefäße, im Vollblut die Erythrozyten, in geringem Maße Kalziumionen und der p_H. Die Retraktilität nimmt ab, wenn Blut einige Stunden steht. Von endogenen und exogenen Umwelteinflüssen (Mahlzeiten, Schlaf, Anstrengungen, Tagestemperaturen u.a.) wird die Retraktion nicht beeinflußt.

II. Schilderung der Vorstellungen über den Mechanismus der Retraktion. Von nur noch historischem Interesse ist die Anschauung mancher älterer Autoren, die den Vorgang lediglich als passives Geschehen betrachteten und mit der Synhaerese gleichsetzten. Die Retraktion wird heute als ein aktiver Prozeß dargestellt.

Voraussetzung für die Retraktion ist nach Bounameaux u.a. die visköse Metamorphose. Die Fibrinfasern verhalten sich wahrscheinlich dauernd passiv.

III. Auffassungen über die klinische Bedeutung der Retraktion. Die physiologische Aufgabe liegt nach allgemeiner Ansicht im endgültigen Abschluß der Blutung (physiologische Ligatur, Fonio); nach Budtz-Olsen ist sie nur ein physiologisches Rudiment. In der Klinik spielt die Retraktion eine Rolle bei Thrombose und Embolie bzw. bei der Rekanalisation thrombosierter Gefäße. Die Retraktions-

messung erlaubt eine Funktionsprüfung der Plättchen; das Thrombusbild gibt die Möglichkeit zur Überwachung der Antikoagulantientherapie und zur Erkennung der Hämophilie (Fonio) und Gelierung (Beller).

IV. Überblick über die bekannteren Methoden zur Messung der Retraktion. Diese lassen sich einteilen in solche, bei denen entweder die Zeit oder die Kraft der Retraktion gemessen oder der Retraktionsverlauf graphisch registriert wird. Die Bestimmungen können grundsätzlich am Vollblut und am Plasma durchgeführt werden.

V. Eigene Untersuchungen. Beschreibung von fünf verschiedenen Methoden zur Messung der Retraktion. Ergebnisse und Auswertung aller Versuche. Die Auswertung der erhaltenen Ergebnisse ergibt in keinem Falle einen signifikanten Unterschied der Werte bei Schwangeren und Neugeborenen gegenüber denen von Normalpersonen.

VI. Diskussion. Kritik der fünf angewandten Untersuchungsmethoden und ihrer Fehlerquellen. Berechnung der Streubreiten bei den Methoden. Die Konzentrationen von Fibrinogen und Thrombozyten sowie anderer Faktoren im Schwangeren- und Neugeborenenblut lassen ein Abweichen der Retraktionswerte bei Graviden und Neugeborenen nicht erwarten.

Für eine etwaige Insuffizienz der Schwangerenthrombozyten besteht kein Anhalt. Die erhaltenen Resultate stehen somit im Einklang mit den theoretisch zu erwartenden Ergebnissen.

Literaturverzeichnis

1) Bayerle, H., R.Marx u. H. Hell: Über eine neue Methode zur Messung der Retraktion geronnenen Blutes in: Klin.Wschr. S. 237 (1949)

2) Beller, F.K.: Die Gerinnungsverhältnisse bei der Schwangeren und beim Neugeborenen. Leipzig; Barth 1957

3) Beller, F.K.: Eine Methode zur Trennung der Heparin- und Cumarinwirkung in: Sonderabdr. aus "Arztl.Wschr." 9.Jg., H. 49, S. 1159-1163; (1954)

4) Beller, F.K. u. V. Passon: Das Thrombusbild (Fonio) zur Überwachung der Antikoagulantientherapie in: Sonderabdr. aus Thrombose und Embolie, I. int.Tag., Basel, 1954. S. 809-814; (1955)

5) Benthaus, J.: Über die Retraktion des Blutgerinnsels in: Thrombos. et Diath. haemorrh. Vol. III, S. 311-347; (1959)

6) Benthaus, J. u. H. Grünberg: Histologische Untersuchungen über die Retraktion in: Thrombosis 49, H. 1, Sp. 1-5; 6.2.

7) Biggs, R. u. R.G. Macfarlane: Human Blood Coagulation. Oxford; Blackwell 1953

8) Bounameaux, Y.: Recherches sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes in: Experientia Vol. XII/9, S. 355 ff.; (1956)

9) Bounameaux, Y.: Sur le mécanisme de la rétraction du caillot et de la métamorphose visqueuse des plaquettes in: Rev. d' Hématol. 12, n° 1, S. 16-34; (1957)

10) Bucher, U.: Messung und Bewertung der Retraktion des Blutgerinnsels in: Separatdr. aus d. Praxis, 45. Jg., 18, S. 405-410; (1956)

11) Budtz-Olsen, O.E.: Clot Retraction. Oxford; Blackwell 1951

12) Deutsch, E.: Blutgerinnungsfaktoren. Wien; Deuticke 1955

13) Fonio, A. u. J. Henseler: Eine klinisch verwendbare Kontrollmethode zur Beurteilung der Wirkung von Antikoagulantien auf das Fibringerinnsel in: Allg.Pathol.u.Bakteriol. Vol. XV, Fasc. 5, S.598-602; (1952)

14) Fonio, A.: Über die dritte Phase der Blutgerinnung und über die Funktion der Strukturelemente der Thrombocyten in: Ergebn. d. Inn.Med. u.Kinderheilk., Bd.4.,S.1-51; (1953)

15) Fonio, A.: Physiologie und Pathologie des Retraktionsvorganges in der dritten Stufe der Blutgerinnung in: Die Medizinische I, S. 522; (1955)

16) Fonio, A.: Über den Aufbau und die Retraktion des Fibringerinnsels in physiologischer und pathologischer Beziehung in: Sonderabdr. aus der Schweiz.Med.Wschr.,84.Jg., 29, S. 785; (1954)

17) Fonio, A.: Über die Retraktionsvalenz des Fibringerinnsels und über eine Methode zu ihrer Bestimmung in: Acta hämat. 11, S. 251-258; (1954)

18) Gross, R., J. Heuer u. K. Solth: Quantitative Beziehungen zwischen Heparin und Thrombozyten in: Acta hämat., Sep.Vol. 16, No.2, S. 147-157; (1956)

19) Gross, R. u. G. Proll: Über Dysthrombocytosen in: Sonderabdr. aus "Klin.Wschr." 33.Jg., 43/44. H., S. 1031-1036; (1955)

20) Guillot, M. u. A. Fiehrer: Recherches sur quelques facteurs de la rétraction du caillot in: Extr.du Sang, Vol. XXVIII, n° 2, S. 196-207; (1957)

21) Hartert, H.: Retraktographie: eine neue Methode zur fortlaufenden Messung der Retraktion des Blutkuchens in: Klin.Wschr.,36.Jg., 22. H., S. 1084; (1958)

22) Henseler, J.: Versuch eine für den klinischen Gebrauch geeignete Methode zur Bestimmung des Aufbaues und der Retraktion des Fibringerinnsels zu finden und auszuarbeiten bei Behandlung mit Antikoagulantien (Heparinoide und Tromexan). Inauguraldiss. Bern 1953

23) Jürgens, J. u. F.K. Beller: Klinische Methoden zur Blutgerinnungsanalyse. Kap. XI: Bestimmung der Retraktion. Stuttgart; Thieme 1959

24) Koller, F. u. Y. Bounameaux: Hämorrhagische Diathesen nach Splenectomie (Thrombocythaemia haemorrhagica)in: Sonderabdr.aus d."Bulletin d. Schweiz. Akad. d. Med.Wiss." Vol. 12, Fasc.3/4, S. 248-257; (1956)

25) Kuhnke, E. u. J. Holze: Die elektronenoptische Querstreifung des retrahierten Fibrins in: Klin.Wschr.,35. Jg., 19. H., S. 983-985; (1957)

26) Lüscher, E.F.: Glukose als Cofaktor bei der Retraktion des Blutgerinnsels in: Sep. Experientia Vol. XII/8, S. 294; (1956)

27) Marinkov, S. u. V. Kapamadžija: The Serum Factor of Retraction of the Blood-Clot. Its Origin and the Mechanism of its Formation in: Acta Med. Jugoslavica, Vol. X, Fasc. 3, S. 273-277; (1956)

28) Marx, R.: Studien über die Retraktion des menschlichen Blutes nach der Blutgerinnung unter besonderer Berücksichtigung thrombozytogener Störungen. Inauguraldiss. München 1957

29) Naegeli, Th., P. Matis, R. Gross, H. Runge u. H. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen und ihre Behandlung. Stuttgart; Schattauer 1955

30) Quick, A.: Hemorrhagic Diseases. Philadelphia; Lea and Febiger 1957

31) Schmid, J.: Die Blutgerinnung in Theorie und Praxis. Wien; Maudrich 1951

32) Schultze, H.E. u. G. Schwick: Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen in: Laboratoriumsblätter, H. 2, S. 73-74; (1953)

33) Still, B.M.: Experiments on Plasma Clot Contraction in: Blood, The Journ. of Hematol., Vol. VII, No. 8, S. 808-815; (1952)

Gedankt sei an dieser Stelle
dem Direktor der Klinik
Herrn Prof. Dr. H. R o e m e r
für die Ermöglichung der Untersuchungen
und
Herrn Dozenten Dr. F. K. B e l l e r ,
dem Leiter des gerinnungsanalytischen
Laboratoriums für die Überlassung des
Themas und seine Hilfe und vielfältigen
Anregungen bei der Durchführung der
Arbeit.

Lebenslauf

Ich, Ulrich Ensslen, wurde am 28. Juni 1933 als Sohn des praktischen Arztes Gottfried Ensslen und seiner Ehefrau Anna geb. Schulz in Tatar-Bunar in Bessarabien geboren. Meine Eltern und ich waren bis 1940 rumänische Staatsangehörige.

Als im Jahre 1940 alle Deutschen aus Bessarabien umgesiedelt wurden, kamen meine Eltern, mein 6 Jahre jüngerer Bruder und ich zunächst nach Rumburg/Sudetengau, wo mein Vater vorübergehend im Kreiskrankenhaus angestellt war. Wir erwarben mit der Umsiedlung die deutsche Staatsangehörigkeit. In Rumburg wurde ich mit 7 Jahren eingeschult.

Von 1941 bis 1945 waren wir in Mogilno im Warthegau ansässig. Mein Vater arbeitete wieder als praktischer Arzt. In Mogilno beendete ich 1944 die Volksschule und besuchte ab Januar 1945 die Arthur-Greiser-Oberschule in Hohensalza. Anfang 1945 mußten wir Mogilno verlassen. Meine Mutter sowie mein Bruder und ich wurden nach Treuenbrietzen/Brandenburg evakuiert, während mein Vater als Angehöriger des Volkssturmes in Mogilno zurückbleiben mußte. Seit dieser Zeit ist mein Vater vermißt.

Nach halbjähriger Unterbrechung des Schulbesuchs durch die Kriegswirren besuchte ich vom Herbst 1945 bis zum Sommer 1950 die Einheitsschule in Treuenbrietzen, ab August 1950 die Oberschule in Korntal bei Stuttgart. Dort legte ich im Februar 1954 die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1954 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Medizin. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich das Physikum, nach 7 klinischen Semestern an der gleichen Universität das medizinische Staatsexamen. Im September 1961 begann ich meine zweijährige Medizinalassistentenzeit.

Lebenslauf

Ich, Ulrich Ensslen, wurde am 28. Juni 1933 als Sohn des praktischen Arztes Gottfried Ensslen und seiner Ehefrau Anna geb. Schulz in Tatar-Bunar in Bessarabien geboren. Meine Eltern und ich waren bis 1940 rumänische Staatsangehörige.

Als im Jahre 1940 alle Deutschen aus Bessarabien umgesiedelt wurden, kamen meine Eltern, mein 6 Jahre jüngerer Bruder und ich zunächst nach Rumburg/Sudetengau, wo mein Vater vorübergehend im Kreiskrankenhaus angestellt war. Wir erwarben mit der Umsiedlung die deutsche Staatsangehörigkeit. In Rumburg wurde ich mit 7 Jahren eingeschult.

Von 1941 bis 1945 waren wir in Mogilno im Warthegau ansässig. Mein Vater arbeitete wieder als praktischer Arzt. In Mogilno beendete ich 1944 die Volksschule und besuchte ab Januar 1945 die Arthur-Greiser-Oberschule in Hohensalza. Anfang 1945 mußten wir Mogilno verlassen. Meine Mutter sowie mein Bruder und ich wurden nach Treuenbrietzen/Brandenburg evakuiert, während mein Vater als Angehöriger des Volkssturmes in Mogilno zurückbleiben mußte. Seit dieser Zeit ist mein Vater vermißt.

Nach halbjähriger Unterbrechung des Schulbesuchs durch die Kriegswirren besuchte ich vom Herbst 1945 bis zum Sommer 1950 die Einheitsschule in Treuenbrietzen, ab August 1950 die Oberschule in Korntal bei Stuttgart. Dort legte ich im Februar 1954 die Reifeprüfung ab.

Im Mai 1954 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Medizin. Nach 5 vorklinischen Semestern bestand ich das Physikum, nach 7 klinischen Semestern an der gleichen Universität das medizinische Staatsexamen. Im September 1961 begann ich meine zweijährige Medizinalassistentenzeit.